

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

FACULTES DE MEDECINE

ANNÉE 1974.1975

N° 297

MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIQUES
DE
L'HYPERCALCEMIE

THESE

pour le Doctorat en Médecine
d'Université

Présentée et soutenue publiquement le 21 AVRIL 1975

par

ALWAN AFIF

MM. J. GERAUD

Président

P. MONTASTRUC

A. BES

B. GUIRAUD

Assesseurs

Membres du Jury

L. ARBUS

Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE

FACULTES DE MEDECINE

ANNÉE 1974.1975

N° 297

MANIFESTATIONS NEURO-PSYCHIQUES
DE
L'HYPERCALCEMIE

THESE

pour le Doctorat en Médecine
d'Université

Présentée et soutenue publiquement le 21 AVRIL 1975

par

ALWAN AFIF

MM. J. GERAUD

Président

Membres du Jury

P. MONTASTRUC

A. BES

B. GUIRAUD

Assesseurs

L. ARBUS

Suppléant



UNIVERSITE PAUL SABATIER

118, Route de Narbonne - 31077 TOULOUSE CEDEX

Président de l'Université
1er Vice-Président
2ème Vice-Président
3ème Vice-Président Etudiant

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN
Mlle RIVEMALE

TABEAU DU PERSONNEL DES FACULTES DE MEDECINE GROUPEES DANS L'UNIVERSITE PAUL SABATIER

HONORARIAT

Doyen honoraire
Doyen honoraire
Doyen honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALVET
M. BRUSTIER
M. LAZORTHES
M. VALLOIS
M. TAPIE
M. DELAS
M. RISER
M. BUGNARD
M. VINCENT
M. MOREL
M. BOUISSET

Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire
Professeur honoraire

M. CALMETTES
M. THOMAS
M. LAGROT
M. DESFORGES-MERIEU
M. FABRE P.
M. JAHIER
M. SENDRAIL
M. PONS
M. SOREL
M. PLANQUES
M. MARQUES

FACULTE DE MEDECINE DE PURPAN

Doyen : M. BOLLINELLI

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARMENGAUD	Clinique des Maladies Infectieuses
M. AUVERGNAT	Biophysique Médicale A
M. BAZEX	Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques
M. BASTIDE	Anatomie
M. BEC	Ophthalmologie
M. BESSON	Physiologie
M. BOULARD	Pathologie Générale et Médecine Expérimentale
M. BROUSSY J.	Embryologie Générale
M. DALOUS	Clinique Médicale Infantile A
M. DAMBRIN	Pathologie Chirurgicale
M. DARDENNE	Clinique Médicale et Cardiologique
M. DELAUDE	Clinique de Pneumo-phtisiologie
M. DENARD	Hydrologie Thérapeutique et Climatologie
M. DUCOS	Immunologie
M. ESPAGNO J.	Neuro-Chirurgie
M. FABRE J.	Anatomie Pathologique
M. GADRAT	Clinique Médicale Sud
M. GAYRAL	Psychiatrie d'Adultes
M. GREZES-RUEFF	Médecine Légale et Médecine du Travail
M. GRIMAUD	Clinique Chirurgicale et du Cancer

FACULTE DE MEDECINE DE RANGUEIL

Doyen : M. ENJALBERT

PROFESSEURS TITULAIRES

M. ARLET	Rhumatologie
M. BAISET	Physiologie Appliquée et Pharmacologie
M. BIERME	Hématologie
M. BIMES	Histologie
M. BOUISO	Anatomie Pathologique
M. BRU	Biophysique Médicale B
M. CADENAT	Clinique Stomatologique et Chirurgie Maxillo-faciale
M. CALAZEL	Cardiologie Clinique et Expérimentale
M. CLAUX	Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale
M. DARNAUD	Thérapeutique
M. DEODATI	Clinique Ophthalmologique
M. DOUSTE-BLAZY	Biochimie Médicale
M. DUPRE	Dermato-Vénérologie
Mme ENJALBERT	Bactériologie et Virologie
M. ENJALBERT	Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire
M. FICAT	Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologie
M. GEDEON	Clinique Chirurgicale
M. GERAUD	Clinique Neurologique et Psychiatrique
M. GUILHEM	Histologie
M. JUSKIEWENSKI	Anatomie Appliquée

M. LAPORTE J. Séméiologie et Clinique Médicale M. LARENG Anesthésie et Réanimation M. MONNIER Hygiène et Médecine Sociale M. MONROZIES Accouchement et Obstétricie Sociale M. MONTASTRUC Physiologie Appliquée et Pharmacologie M. PASQUIE Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie M. PLANEL Biologie Médicale M. RASCOL Neurologie M. REGNIER Clinique Médicale Infantile B M. RIBAUT Pathologie Médicale M. RUFFIE R. Clinique Rhumatologique M. VALDIGUIE P. Biochimie Médicale	M. LAZORTHES G. Clinique de Neuro-chirurgie M. LE TALLEC Médecine Interne M. LHEZ Cliniques des Maladies des Voies Urinaires M. MIGUERES Pneumo-Physiologie M. PONTONNIER A. Clinique Obstétricale M. POULHES Clinique Chirurgicale A et Gynécologie M. ROULLEAU Electro-radiologie
PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.) MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.) M. ALBAREDE (M.C.A.) Pneumo-Physiologie M. ARBUS (M.C.A.) Médecine Légale et Toxicologie M. BARTHE (M.C.A.) Pédiatrie M. BESOMBES (M.C.A.) Physiologie M. BOLLINELLI (P.S.C.) Pneumo-Physiologie M. CATHALA (M.C.A.) Anesthésiologie M. COLOMBIES (M.C.A.) Hématologie M. COMBELLES (M.C.A.) Anatomie et Organogenèse M. COMBES (P.S.C.) Radiologie M. CONTE (M.C.A.) Néphrologie M. COSTAGLIOLA (P.S.C.) Chirurgie Générale M. DUFFAUT (M.C.A.) Médecine Interne M. ESCHAPASSE (P.S.C.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire M. ESTRADE (P.S.C.) Cancérologie M. FABRE Jean (P.S.C.) Anatomie Pathologique M. FEDOU (P.S.C.) Médecine Interne M. FOURNIE A. (M.C.A.) Rhumatologie M. GAILLARD (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire M. GALINIER (M.C.A.) Médecine Interne M. GAY (M.C.A.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique M. GHISOLFI (M.C.A.) Pédiatrie M. GUIRAUD R. (P.S.C.) Biophysique M. GUIRAUD-CHAUMEIL B. (M.C.A.) Neurologie M. LACOMME (M.C.A.) O.R.L. Mme LARENG (P.S.C.) Bactériologie - Virologie M. LARROUY (P.S.C.) Parasitologie M. LAZORTHES F. (M.C.A.) Chirurgie Générale M. PAGES (P.S.C.) Physiologie M. PASCAL (M.C.A.) Hépto-gastro Entérologie M. PONTONNIER F. (MCA) Urologie M. PRIS (M.C.A.) Hématologie, Maladies du Sang (option clinique) M. PUTAIS (M.C.A.) Radiologie M. SALVADOR (M.C.A.) Thérapeutique Réanimation - Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie M. SOLEILHAVOUP (M.C.A.) Histologie, Embryologie, Cytogénétique M. UTHEZA (P.S.C.) Orthopédie, Traumatologie et Chirurgie Plastique	PROFESSEURS SANS CHAIRE (P.S.C.) MAITRES DE CONFERENCES AGREGES (M.C.A.) M. BAYARD (M.C.A.) Endocrinologie M. BECUE (M.C.A.) Anatomie et Organogénèse M. BERNADET (M.C.A.) Cardiologie M. BES (P.S.C.) Neurologie M. BOUNHOURE (M.C.A.) Cardiologie M. CARTON (M.C.A.) Cancérologie Mme DIDIER (M.C.A.) Bactériologie, Virologie M. ESCAT (P.S.C.) Chirurgie Générale M. FABIE (M.C.A.) Stomatologie M. FREXINOS (M.C.A.) Hépatologie, Gastro-entérologie M. GAUBERT (P.S.C.) Chirurgie Infantile M. GERAL (P.S.C.) Physiologie M. GOUZI (M.C.A.) Chirurgie Générale M. JOVER (M.C.A.) Pneumo-Physiologie M. LAZORTHES Y. (MCA) Neuro-chirurgie M. MANELFE (M.C.A.) Radiologie M. MORON (M.C.A.) Psychiatrie Infantile M. OHAYON (M.C.A.) Immunologie (option bioclinique) M. PONTONNIER G. (MCA) Gynécologie, Obstétrique M. PUEL (M.C.A.) Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire M. PUJOL (M.C.A.) Médecine du Travail M. REGIS (M.C.A.) Biophysique M. RIBET (P.S.C.) Hépto-gastro Entérologie M. ROCCHICOLI (M.C.A.) Pédiatrie M. RUMEAU (M.C.A.) Anatomie Pathologique M. SARRAZIN (P.S.C.) Chirurgie Générale M. SEGUELA (M.C.A.) Parasitologie M. SUC (P.S.C.) Néphrologie M. THOUVENOT (M.C.A.) Biochimie M. VALDIGUIER (P.S.C.) Biochimie M. VIRENQUE (M.C.A.) Anesthésiologie
AGREGES LIBRES M. GLEIZES Pathologie Expérimentale M. SOUQUET Chirurgie Générale	AGREGES LIBRES M. ESPAGNO G. Obstétrique
Secrétaire Général de l'Université :	M. PRINEAU

Liste arrêtée le 20 Février 1975

JE DEDIE CE TRAVAIL

A MON PERE HAMDI

A qui je dois tout. En témoignage de ma
reconnaissance et de ma gratitude.

J'espère pouvoir être digne de la confiance
que vous m'avez témoignée.

A MA MERE

En reconnaissance de ses sacrifices, avec
mon amour.

A MA FEMME CHERIE

A MIDO

En témoignage de notre amitié

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUS MES PARENTS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. GERAUD

Professeur de la Clinique neurologique et psychiatrique
Membre titulaire de la Société Française de neurologie
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous avez été notre Maître à l'Hôpital, vous nous avez conseillé et aidé à plusieurs reprises durant nos études. Vous nous avez accueilli avec beaucoup de bienveillance.

Que ce modeste travail soit le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur de Physiologie et de Pharmacologie

Vous avez été notre Maître à la Faculté. Nous avons bénéficié de votre savoir, et nous avons connu votre dévouement pour nous enseigner et nous sommes fiers de bénéficier de vos cours.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous vous en exprimons toute notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BES

Professeur de Neurologie.

Vous avez été notre Maître à la Faculté et à l'Hôpital. C'est avec vous que nous avons connu la séméologie du système nerveux. Vous avez su nous apprendre la difficile approche de cette pathologie. Vous avez accepté de siéger au Jury de notre Thèse. Nous vous en remercions vivement et nous vous prions de trouver, ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. GUIRAUD

Professeur Agrégé de Neurologie

Vous avez été notre Maître à
l'Hôpital.

Nous n'oublions pas le passage
dans votre Service où nous avons bénéficié de votre riche et précieux enseignement.

Vous avez bien voulu accepter de
juger ce travail, nous vous en exprimons
notre respect et notre reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. ARBUS

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Légale

Vous avez été notre Maître à la
Faculté.

Vous avez accepté de siéger au
Jury de notre thèse, nous vous en remercions et nous vous en témoignons notre respect et notre reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR G. GERAUD

Chef de Clinique de Neurologie

Vous nous avez inspiré le sujet de cette Thèse, et vous nous avez guidé dans ce travail. Nous avons été très sensibles à la marque de confiance que vous nous avez faite. Nous espérons nous en être montré dignes.

Nous vous exprimons dans ce travail l'expression de notre amitié et notre reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DE L'HOPITAL

Nous les remercions ici de l'enseignement et de la bienveillance qu'ils nous ont prodigués.

A SON EXCELLENCE LE DOCTEUR NASSIB BARBIR

Ex- Ministre de la Santé au Liban

En témoignage de notre profond
respect et de notre admiration pour tout
ce qu'il a fait pour la médecine au LIBAN.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOHASSEB GEDEON

Professeur de Neurochirurgie à la Faculté Française
de Médecine à BEYROUTH

Vous avez été notre ami et notre
Maître. Vous avez su nous donner confiance
par vos conseils judicieux.

En témoignage de notre respectueux
attachement.

AU DOCTEUR ALLAMEH FAKHRI

En témoignage de notre amitié

AU DOCTEUR AYOUBI BASSAM

Avec notre sympathie

A TOUS LES MEDECINS ET PERSONNELS DE
L'HOPITAL DAR-EL-SAHA (BARBIR) A BEYROUTH

En reconnaissance de leur accueil
bienveillant.

A JEAN ET SAMI

A TOUS MES AMIS

PLAN

<u>INTRODUCTION</u>	1
---------------------------	---

<u>I - METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE</u>	2
---	---

- A) Le calcium dans l'organisme
- B) Les voies métaboliques du calcium
- C) Action de différentes substances sur le métabolisme phospho-calcique (régulation de la calcémie)

- 1) Parathormone
- 2) Calcitonine
- 3) Vitamine D
- 4) Les hormones thyroïdiennes iodées
- 5) Le cortisol
- 6) Les stéroïdes génitaux
- 7) Glucalgon

<u>II - ETIOLOGIE DES HYPERCALCEMIES</u>	32
--	----

- 1) Les hyperparathyroïdies.
- 2) Les hypercalcémies des cancers des os à forme ostéolytique et du syndrome paranéoplasique.
- 3) Les hypercalcémies des myélomes
- 4) Les hypercalcémies dans la sarcoïdose de B.B.S.
- 5) Les hypercalcémies des intoxications par la vitamine D.
- 6) Hypercalcémie par apport excessif de calcium
- 7) Les hypercalcémies par hyperostéolyse
- 8) Les hypercalcémies des thyroïdectomisées.
- 9) Les hypercalcémies des diurétiques.
- 10) Les hypercalcémies de l'enfant et du nourrisson.

III - <u>ROLE DE L'ION CALCIUM DANS LA BIOPHYSIOLOGIE DES TISSUS MUSCULAIRES</u> <u>ET NERVEUX</u>	64
IV - <u>MANIFESTATIONS CLINIQUES HABITUELLES DE L'HYPERCALCEMIE</u>	74
- signes digestifs	
- signes rénaux	
- signes nerveux	
- signes cardio-vasculaires	
- signes divers.	
V - <u>PLACE DES SIGNES NEURO-PSYCHIQUES DANS LE SYNDROME D'HYPERCALCEMIE</u>	81
1) La céphalée.	
2) Troubles de la conscience	
3) Troubles de la conscience associés à des convulsions et des crises comitiales.	
4) Signes musculaires et neuro-musculaires de l'hyper- calcémie.	
5) Troubles sensitifs de l'hypercalcémie	
6) Troubles sensoriels de l'hypercalcémie	
7) Le fond d'oeil dans l'hypercalcémie	
8) Les troubles psychiques de l'hypercalcémie	
9) Le retard mental dans l'hypercalcémie	
10) Signes neurologiques atypiques de l'hypercalcémie	
11) Le liquide cephalo-rachidien lors de l'hypercalcémie.	
12) Les troubles électroencéphalographiques dans l'hyper- calcémie.	
VI - <u>LES OBSERVATIONS</u>	110
VII - <u>CONCLUSION</u>	121
VIII - <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	122

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'élévation du taux du calcium sérique accompagne de nombreux états pathologiques, et il est fréquent en pratique médicale d'être confronté avec un problème d'hypercalcémie, soit au décours d'une maladie connue, soit comme découverte biologique devant des signes fonctionnels variés, impliquant alors une recherche étiologique parfois difficile.

L'hypercalcémie s'individualise dans le cadre de la séméologie métabolique, assez bien par sa physionomie clinique propre et les conséquences fonctionnelles de ce désordre isolé ou prédominant, même si les étiologies sont multiples et un peu disparates et les mécanismes physiopathologiques assez différents.

Le syndrome clinico-biologique de l'hypercalcémie est parfois suffisamment évocateur pour être suspecté, par la seule clinique dans certaines circonstances étiologiques (comme c'est le cas dans le cadre de l'hyperparathyroïdie), le plus souvent, et du fait de la variété des signes cliniques de l'hypercalcémie, c'est la découverte de celle-ci qui fournit des explications à certains signes cliniques.

Le calcium joue un rôle primordial dans la biophysiologie du système nerveux central et des muscles, au niveau de l'excitabilité et la transmission de l'influx nerveux et de la contraction musculaire.

De ce fait, l'augmentation du taux du calcium sérique ne peut qu'avoir des retentissements sur ces deux systèmes et leurs fonctions. Ces retentissements vont se traduire, sur le plan clinique par des signes neuro-psychiques et musculaires que notre travail va essayer d'élucider, bien que le mécanisme physiopathologique de ces signes ne soit pas tout à fait éclairé.

Après avoir étudié le métabolisme phosphocalcique et les étiologies de l'hypercalcémie, nous verrons le rôle que le calcium joue au niveau du système nerveux et les manifestations de l'augmentation du taux de la calcémie sur le plan neuro-psychique.

I - METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

I - METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

A) Le Ca dans l'organisme *

Le Ca constitue 2,1 - 2,2 du poids total de l'organisme de l'adulte, ce qui correspond à 1,5 - 1,6 Kg chez un sujet de corpulence moyenne (71 Kg).

1) Répartition du Ca dans l'organisme

99 % du Ca de l'organisme se trouve dans le squelette, 1 % seulement de Ca se trouve dans le sang, dont 50 % sont liés aux protéines, et 50 % sont ultrafiltrables, et 45 % du Ca libre se trouve sous forme ionisée (élément bivalent), et c'est par eux que le rôle du Ca dans l'excitabilité neuro-musculaire et dans la coagulation du sang est maintenue. 5 % de Ca sanguin libre ne sont pas ionisés.

a) Le Ca du squelette : Le Ca de l'os revêt plusieurs formes :

- phosphate de Ca cristalline : c'est une forme intermédiaire entre les deux formes d'état du Ca dans la nature : le phosphate octocalcique et l'hydroxyapatite : forme cristalline de roche du phosphate de Ca.

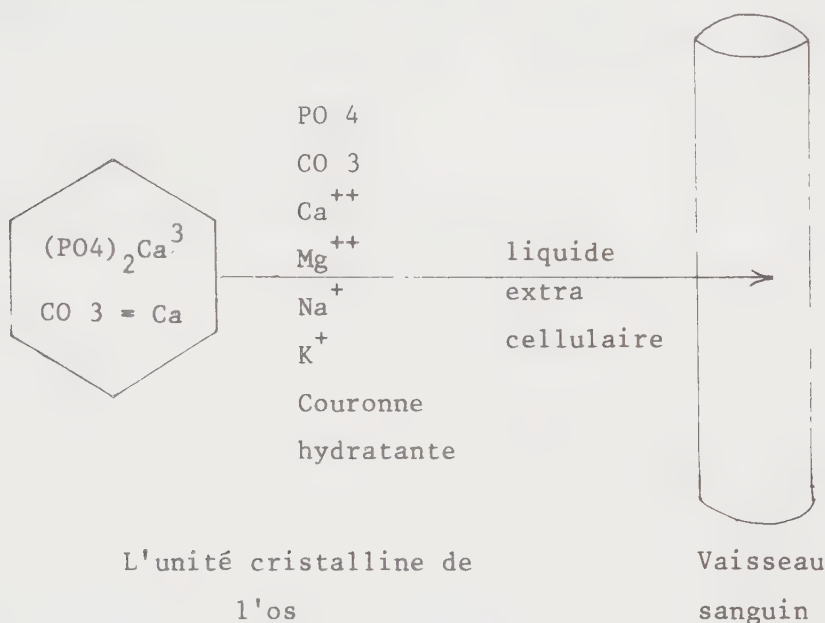
- phosphate de Ca amorphe : en proportion variable et mal définie.

- phosphate des sels organiques : leurs proportions sont moindres que les phosphates des sels minéraux précités, mais jouent un rôle prépondérant dans les échanges calciques ; les taux de ces divers sels sont :

- . phosphate tricalcique : 74,4 %
- . carbonate de Ca : 10,3 %
- . protéinate de Ca et P : 8, 72 %
- . lactate et citrate de Ca : 2,19 %

* Ca = Calcium.

- L'unité cristalline de l'os : La cohésion des molécules d'hydroxyapatite réalise le cristal osseux. Cette cohésion diminue du centre de cristal vers la périphérie. Le secteur superficiel représente une zone de structure labile où les électrolytes sont rapidement échangeables avec la périphérie. Une "couronne" hydratante ionisée tapisse le cristal osseux et fait lien avec les liquides extra-cellulaires.



b) Le ca plasmatique : (100 mg/l)

Le Ca du sang se présente sous deux formes

- Ca ionisé : Ca^{++} 60 mg/l
- Ca non ionisé

- Le Ca ionisé constitue la fraction biologiquement active.

- Le Ca non ionisé comprend le Ca lié aux protéines = 35 mg/l, c'est la fraction non ultrafiltrable (protéinate de Ca)

- Le Ca lié aux anions non protéiques : 5 mg/l (citrate, carbonate, phosphate), c'est la fraction ultra filtrable du Ca non ionisé.

Le Ca existe dans le plasma sous de nombreuses formes physico-chimiques en équilibre suivant les lois d'action de masse. Cet équilibre est sensible à la température et au Ph, comme tout équilibre chimique.

La calcémie dépendra donc :

- du taux des protéines plasmatiques : on retrouve en moyenne 0,8 mg de Ca par gramme d'albumine sérique (d'où la notion de calcémie corrigée).

- de l'équilibre acido-basique

$$\text{dans le plasma } \frac{(\text{Ca}^{++}) (\text{CO}_3 \text{H}^-) (\text{PO}_4^{--})}{(\text{H}^+)} = \text{Cte}$$

$$(\text{Ca}^{++}) = K \frac{(\text{H}^+)}{(\text{CO}_3^-)} \quad \text{Formule de RONA}$$

toute alcalose entraîne une diminution du Ca ionisé d'où les accidents de tétanie dans les états d'alcalose.

- L'acide citrique : l'acide en complexant le Ca en fixe une partie, d'où la calcémie est par conséquent liée à la citrémie.

c) Le Ca du liquide interstitiel : la concentration en Ca est d'environ 70 % de celle du plasma (WRIGHT 1958).

d) Le Ca intra cellulaire : pour MAXWELL et KLEMAN (1958) sa concentration serait de 3 meq/kg d'eau. La peau et le tissu cellulaire sous cutané sont riches en calcium ; par contre, le taux calcique est faible dans les muscles et les tendons ; son taux dans les différents viscères varie avec l'organe considéré.

La calcémie globale, exprimée par les dosages biologiques courants est utilisée classiquement pour exprimer le taux du Ca plasmatique, recouvre les trois états du Ca : ionisé, lié aux protéines et lié aux anions non protéiques.

Mais on sait que seulement le Ca ionisé = 60 % de la calcémie totale a une action biologique immédiate.

Ce fait pourrait expliquer l'absence du parallélisme strict entre le taux de l'hypercalcémie et les manifestations cliniques.

B) Les voies métaboliques du Ca

a) Apport exogène et ingestion : les besoins en Ca de l'organisme varient avec l'âge, le sexe et certains états physiologiques particuliers, comme la grossesse et la lactation.

L'apport exogène est assuré principalement par les produits laitiers : fromages, laits, et par d'autres produits alimentaires comme les amandes et les noisettes, et aussi par certaines eaux minérales : Vichy, Vittel. Ordinairement, cet apport alimentaire est de l'ordre de 1 g/j, ce qui est supérieur au besoin minimum de l'organisme.

b) Absorption digestive du calcium : elle s'opère au niveau de l'intestin, surtout au niveau du duodénum.

= efficacité de l'absorption : l'absorption digestive du calcium est très variable. Les taux donnés par différents auteurs varient de 15 à 59 % pour une ingestion de 900 mg.

L'efficacité d'absorption digestive (pourcentage de la ration alimentaire absorbée) dépend en grande partie de la quantité de Ca ingérée. Plus la consommation est basse, plus l'efficacité est haute. Dans les conditions normales, on peut estimer à 25 - 30 % le coefficient d'absorption pour l'adulte et à 20 - 30 % pour l'enfant.

MALM (1968) a montré que chez un même sujet il existe des fluctuations inexplicables des bilans.

= Action de différents facteurs sur l'absorption digestive du Ca

1) Dans le sens de l'augmentation de l'absorption :

- Ph : le Ph acide favorise la transformation du Ca alimentaire en sels solubles et par conséquence augmente l'absorption du Ca alimentaire.

- Le lactose augmente l'absorption.

- La vitamine D3 est nécessaire, par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, à l'absorption physiologique intestinale du Ca. Cette action résulterait d'une augmentation du transport actif par l'intestin grêle particulièrement au niveau du jéjunum beaucoup moins au niveau de l'iléon. Il semble que la vitamine D3 favorise la synthèse par les cellules intestinales d'une protéine intervenant dans le transport du Ca. Cette action, au niveau du système de transport de la cellule intestinale ne nécessite pas la présence de la Parathormone (DECOURT et Coll. 1970).

- la thyrocalcitonine augmente l'absorption du Ca au cours de la digestion (HIOCO 70). Cette action se ferait par l'intermédiaire de 1 - 25 DHCC, bien que cette action soit niée par certains auteurs (DECOURT 70).

- la parathormone augmente l'absorption intestinale du Ca ; fait constaté lors de l'hyperparathyroïdie.

= dans le sens de la réduction de l'absorption

- les phytates, les phosphates à trop grande quantité, font diminuer l'absorption. Cet effet a pu être utilisé en thérapeutique.

- la présence des acides gras dans l'intestin était considérée comme susceptible de diminuer l'absorption du Ca par la formation des savons insolubles. Mais des travaux récents ont montré que cette conception devait être révisée : il n'y a pas de relation directe entre la quantité de graisses présentes dans les selles et le Ca fécal en cas de stéatorrhée. Une absorption du Ca normale peut exister en cas de stéatorrhée. Cependant, il reste vrai qu'une quantité anormalement élevée de graisse modifie l'absorption du grêle à l'exception du duodénum ; le bilan calcique est amélioré par la suppression totale des graisses alimentaires ou le remplacement par des acides gras à chaîne courte qui sont absorbés par voie sanguine et non lymphatique.

- les hormones thyroïdiennes iodées : dans l'hyperthyroïdie, on note une élévation du Ca fécal.

- la cortisone : les effets des corticostéroïdes surénaux sur la calcémie dépendent des doses administrées et de la durée du traitement.

On observe généralement une diminution modeste de l'absorption calcique.

3) Cortisone et vitamine D

La cortisone exerce au niveau des intestins une action anti-vitamine D aussi bien en ce qui concerne l'absorption passive (sur tout le grêle) que sur l'absorption active au niveau de l'intestin proximal (JACKSON 1962).

4) Cortisone et hormone parathyroïdienne

Les corticoïdes s'opposeraient au transfert du Ca à travers la paroi intestinale en antagonisant aussi l'effet de la parathormone (STOERK et ARISSON 1960).

ABSORPTION INTESTINALE DU Ca

Sang	Cellule intestinale	Lumière Intestinale	
Ca ⁺⁺ ←		Facteur favorisant	Vit D3 HPT
Facteur inhibiteur			Thyrocal- citonine.
H thyroïde			Lactose
Corticostéroïdes			L. Pysine
Acides gras			Larginine
Acide phytique			
Acide oscalcique			

c) Excrétion digestive du Ca endogène

La sécrétion intestinale du Ca est loin d'être négligeable. L'étude des bilans a prouvé que dans certains cas cette sécrétion provoquait un taux de Ca fécal supérieur à l'ingestion alimentaire.

1) Physiologie de l'excrétion du Ca d'origine endogène

L'expérimentation a prouvé que si l'on injecte du Ca radioactif par voie intraveineuse à l'homme, on retrouve un pourcentage de la radioactivité dans les selles.

On doit donc admettre :

- soit que le Ca endogène fécal est sécrété par une partie distale du tube digestif où l'absorption ne se fait plus. Le Ca sécrété avec les sucs digestifs étant lui, totalement réabsorbé.

- soit que le Ca endogène se mélange au Ca alimentaire et est excrété au même titre que lui. La fraction non absorbée excrétée dans les selles.

Cette hypothèse étant la plus vraisemblable, on peut considérer que la masse du Ca des sécrétions salivaires, gastriques, biliaires, pancréatiques et intestinales est de 300-900 mg/24 h.

Les facteurs de la sécrétion endogène du Ca sont encore mal définis. Pour certains auteurs, il n'y aurait pas de rapport entre le Ca sécrété total et l'ingestion du Ca, la calcémie et la calciurie. Par contre, le volume des liquides sécrétés jouerait le rôle principal si l'on admet qu'il n'y a pas de relation simple entre la calcémie et le Ca sécrété ; on est toutefois obligé de reconnaître, comme le rapporte G. MILHAUD (1970), que le comportement des différentes glandes digestives peut varier : ainsi chez l'homme si la teneur en Ca de la salive ne change pas avec la calcémie ou l'ingestion calcique, il n'en est pas de même pour le suc pancréatique qui voit son taux augmenter avec ces deux paramètres.

Notons que cette sécrétion dans le tube digestif peut être très accrue, c'est le cas dans le syndrome d'entéropathie avec déperdition du Ca. Dans les conditions normales pour F.C. BARTER (1957), cette sécrétion endogène serait de 0,5 à 1g/j.

D) L'excrétion rénale du Ca

Elle se fait par trois étapes :

- filtration glomérulaire
- réabsorption tubulaire
- sécrétion tubulaire.

Seul le calcium diffusible du sérum, c'est-à-dire le Ca ionisé et le Ca complexé (phosphate, bicarbonate et citrate) traversent la glomérule. La fraction liée aux albumines reste confinée dans les espaces musculaires.

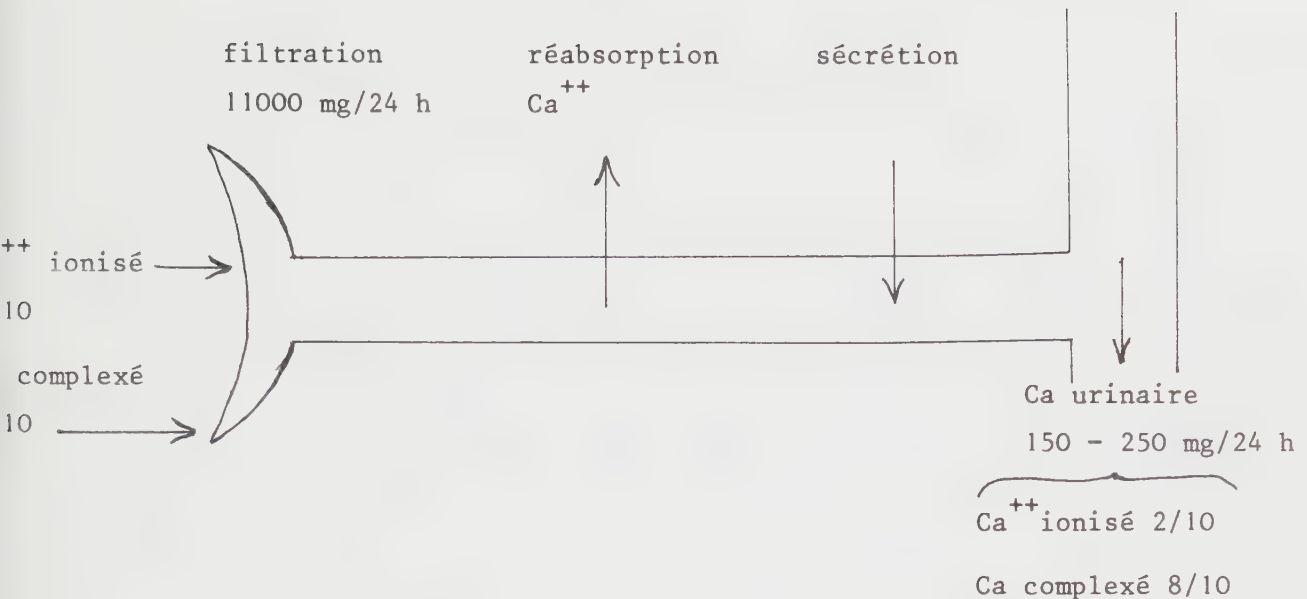
- Filtration glomérulaire : Le Ca ultrafiltrable a un taux plasmatique de 65 mg/l. Quand on connaît la cléarence de la créatinine du sujet, on peut déterminer la valeur théorique de la filtration glomérulaire: elle est de l'ordre de 11 000 mg/24 h. Elle intéresse le Ca ionisé dans la proportion de 9/10 et Ca complexé 1/10.

- Réabsorption tubulaire : Dans les urines, normalement, la calciurie est de l'ordre de 150 - 250 mg/24 H, ce qui constitue environ 2 % du Ca filtré ; un pourcentage de réabsorption au niveau du tube rénal est donc évident.

Pour la plupart des auteurs (WALKER et coll. 1941) LICHITWIZ et PARLIER 1964), la réabsorption s'effectuerait au niveau des tubes contournés proximaux. Elle concerne le Ca ionisé essentiellement. Pour certains toutefois, (GLOBUS et Coll. 1959), (WESSON et LAULER 1959), elle s'effectuerait à la partie initiale du tube contourné distal (avant la zone de sécrétion de K.)

- sécrétion tubulaire : BRONNER et THOMPSON en 1959 ont été les premiers à envisager la possibilité d'une sécrétion tubulaire du Ca. En effet, lorsqu'on injecte dans l'artère rénale du chien de la créatinine marquée et du Ca 45, on constate que le Ca marqué apparaît dans les urines avant la créatinine marquée ce qui prouverait l'existence d'une sécrétion de Ca en dehors de toute filtration glomérulaire. Ces auteurs ont en outre, montré que le K 42 précède le Ca 45 qui, par contre, se confond avec le deuxième pic de Na 24.

TRANSFERT RENAL DU Ca



= Action de différents facteurs sur l'excrétion rénale du Ca

- L'alimentation a une faible influence sur l'excrétion du calcium, un accroissement de 500 à 2 000 mg du Ca ingéré chaque jour ne ferait augmenter pour J.E. HOWARD, l'excrétion urinaire de 100 mg. Les variations de concentration du Ca plasmatique aussi faibles soient-elles suffisent à rendre compte des variations de l'excrétion urinaire.

Notons toutefois que l'excrétion calcique est accrue par une ingestion importante de magnésium (F.W. HEATON) et que, d'autre part, elle est en relation avec celle de sodium (C.R. KLEEMAN).

Un régime pauvre en phosphate tel que $\frac{\text{Ca}}{\text{P}}$ est élevé, augmente l'excrétion calcique.

Les sulfates, lactates, citrates, l'acide éthylène diaminotétracétique (EDTA) et l'état d'acidose métabolique de n'importe quelle cause, augmentent aussi la calciurie.

- Les hormones

1) La parathormone : Elle augmente la réabsorption tubulaire du Ca. Expérimentalement : l'injection d'hormone parathyroïdienne provoque d'abord une réduction de la calciurie mais cet effet est vite masqué car elle déclenche en même temps une hyperostéolyse, élevant la calcémie et, partant, la calciurie (KLEEMAN 1958 - TALMACE 1954). En effet, l'augmentation de la calciurie sous l'action de la parathormone est due principalement à l'effet hypercalcémiant de cette hormone et à travers l'action de l'hypercalcémie sur la filtration glomérulaire on assiste à l'augmentation de la calciurie, si bien qu'on a cru longtemps que la parathormone était un facteur de l'hypercalciurie. Toutefois, chez le sujet hyperparathyroïdien, la parathormone diminue la calciurie tant que la calcémie ne dépasse pas 85 mg/l (ALBRIGHT 1929).

Chez l'animal parathyroïdectomisé, TALMAGE (1955 - 1959) puis MACINTYRE (1963) montrent que la parathormone diminue la calciurie en augmentant la réabsorption tubulaire du Ca.

Chez l'homme, EINSEBERG (1968) montre que la parathormone diminue de 50 % la calciurie induite par des perfusions calciques, sans que les clearances glomérulaires aient de modification significative (DECOURT et coll. 1970).

2) La thyrocalcitonine : réduit la résorption tubulaire du Ca.

3) L'hormone de croissance ; les hormones iodées thyroïdiennes, la cortisone : augmentent, elles aussi, la calciurie. Pour la STH on ne note pas de modification de la calcémie. (ROJAS-HERNANDEZ 1967).

- La vitamine D à forte dose fait augmenter l'élimination urinaire du Ca même sans élévation de la calcémie.

D) Les diurétiques : Les substances provoquant une diurèse osmotique ainsi que l'écétazolamide augmente l'excrétion calcique.

- les chlorothiazides diminuent l'excrétion du Ca en augmentant sa résorption tubulaire.

- le furoséide augmente l'excrétion calcique.

E) Les pertes de Ca dans la sueur

Elles peuvent être négligées dans les conditions habituelles mais elles peuvent atteindre 100 mg/j en cas de sueurs abondantes. Il y aura donc lieu d'en tenir compte lors de certains bilans phospho-calciques.

F) Echanges du Ca entre les divers compartiments de l'organisme

Nous avons vu que 99 % du Ca de l'organisme se trouve dans le squelette où ils jouent un rôle essentiel de soutien. Mais le squelette joue un autre rôle dans l'homéostasie calcique, c'est le rôle de "tampon" car le Ca osseux sous l'action des facteurs divers, parathormone, vitamine D, thyrocalcitonine et autre substance (voir plus loin étiologie de l'hypercalcémie) vont être mobilisés pour être remis dans la circulation.

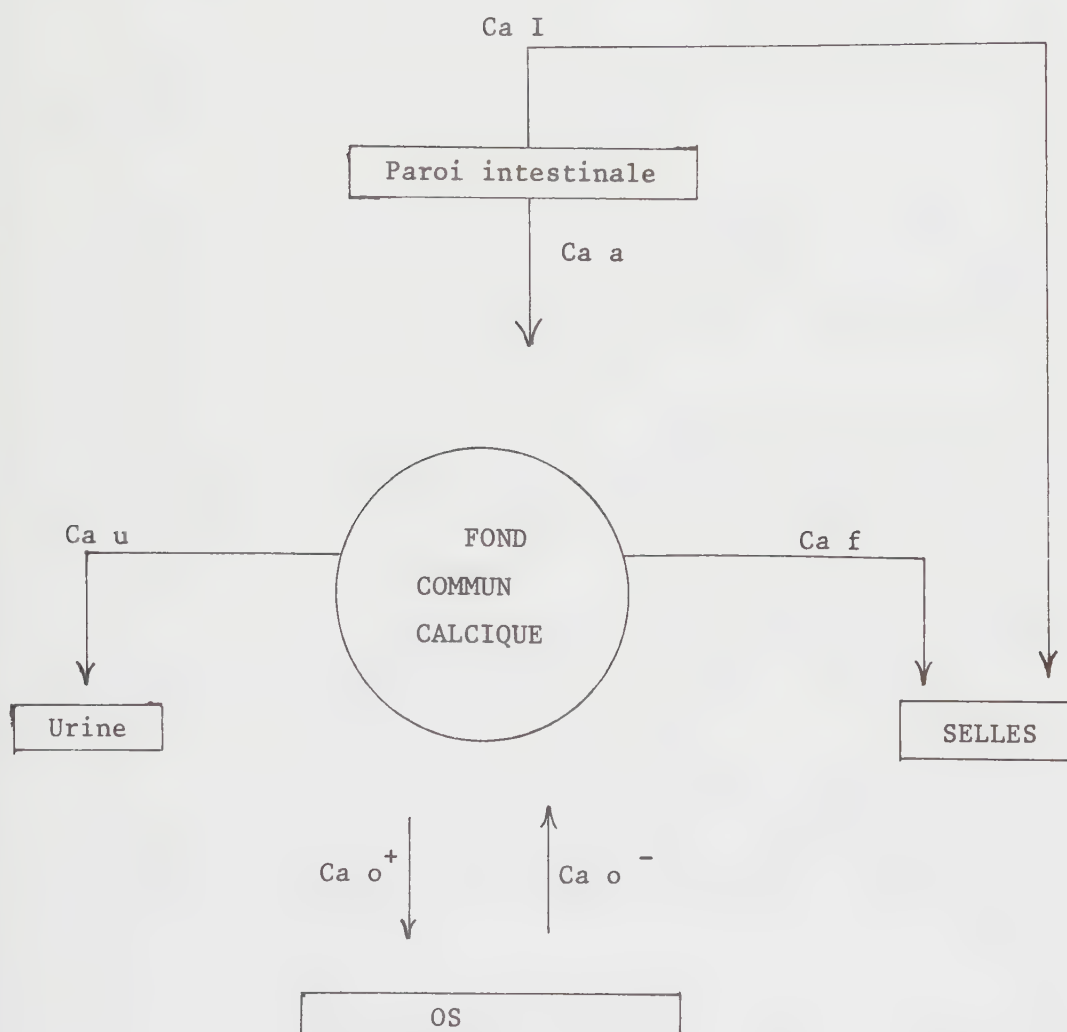
Cette action "tampon" du squelette est démontrée par l'expérience de COPP (1961) : l'injection intraveineuse d'EDTA, par chélation du Ca, provoque une rapide diminution de sa concentration. Chez les animaux possédant des parathyroïdes intactes, le calcium plasmatique revient à la normale en une heure, la montée étant d'abord rapide puis progressive. Chez les animaux parathyroïdatomisés le retour à la normale est moins rapide. Il n'est bien sûr pas dû à la parathormone. Le retour à la normale après EDTA s'explique par le rétablissement de l'équilibre entre Ca plasmatique et Ca disponible à la surface des cristaux.

Pour W.F. NEUMAN (1964) la solubilité de la substance minérale de l'os n'est pas constante : elle varie avec la concentration ionique du milieu.

Ce système osseux ne permet tout de même pas de maintenir la calcémie à un niveau stable, mais il s'agit d'un système tampon qui évite les variations trop brusques. L'action des hormones : parathormone, calcitonine, et l'action de la vitamine D permettent par un mode d'action plus lent de parfaire l'homéostasie calcique.

G) Fond commun calcique : il représente la quantité de Ca immédiatement mobilisable dans l'organisme. Il est schématisé ci-dessous :

FOND COMMUN CALCIQUE (D'après MILHAUD)



Ca I : Ca ingéré

Ca a : Ca absorbé par l'intestion

Ca f : Ca endogène fécal

Ca u : Ca des urines

Ca o⁺ : anabolisme calcique de l'os

Ca o⁻ : catabolisme calcique de l'os.

C) Action de différentes substances sur le métabolisme phosphocalcique (régulation de la calcémie)

1) La parathormone : découverte par COLLIP en 1924 qui avait remarqué que l'hypoparathyroïdie s'accompagne d'hypocalcémie et, au contraire, l'hyperparathyroïdie d'une élévation de la calcémie.

Les différents points d'impact de cette hormone n'ont toutefois été précisés que durant ces dernières années.

Il s'agit donc d'une hormone secrétée par les parathyroïdes, elle est formée par une seule chaîne polypeptidique du poids moléculaire de 8500 et contient 93 acides aminés avec deux poles, un pole carboxylique et un pole aminé terminale.

La parathormone porcine a un poids moléculaire de 9 600. La parathormone humaine est moins connue mais diffère peu de la parathormone animale.

a) méthodes de dosage : font appel aux différentes propriétés biologiques de la parathormone.

- effet correcteur de la calcémie, (ou plutôt correcteur de l'hypocalcémie) chez le lapin parathyroïdectomisé (HAMILTON 1935), sur le rat (DAVIS et CLARK) avec Ca 45 radioactif et MUINSON, AURBACH et RASMUSSEN (1966).

- effet phosphaturiant par MUNSON, KENNY et FUJITA à l'aide du phosphore radioactif.

- effet de l'augmentation de l'activité ostéoclastique sur des cultures des tissus osseux par GAILLARD, RAISZ.

- fuite calcique hors des métochondries par RASMUSSEN.

Ces méthodes sont peu sensibles et peu critiquées, et ne permettent pas de mesurer la parathormone chez des sujets normocalcémique à cause du faible taux plasmatique de la parathormone.

- dosage du taux de la parathormone par méthode radio-immunologique (BERSON et YALOW) a permis d'établir un taux hormonal plasmatique en normocalcémie : il serait de 0,4-1,8 ng (nanogramme) par ml (POTTS 1968) mais il est souhaitable d'employer la parathormone humaine lors de la préparation de l'anti-hormone de lapin à cause de l'antigenicité croisée chez les animaux (DECOURT et coll. 1970). Ce dosage de la parathormone par méthode radio-immunologique se fait par prélèvement sanguin au niveau de la circulation veineuse des parathyroïdes : veines thyroïdiennes supérieures et inférieures, veines jugulaires à l'aide d'un cathétérisme retrograde, sous contrôle télécinéma et la pratique des dosages comparatifs sur des prélèvements différents du sang. Ces dosages sont pratiqués dans un but de localisation des lésions qui sont à l'origine de l'hypersécrétion hormonale.

- La méthode la plus récente (MARCUS et AURBACH 1969) est basée sur l'action de la parathormone sur l'adénocyclase du cortex rénal du rat. On dose l'AMP cydique apparu dans le milieu c'est une méthode plus spécifique et plus précise que les autres... (voir parathormone et biologie cellulaire p).

b) Régulation de la sécrétion de la parathormone

- Système de FEED. BACK négatif dirigé par le taux de la calcémie, la réponse a lieu dans les minutes qui suivent la modification de la calcémie, soit par excès, soit par défaut (injection du Ca ou d'EDTA intra-veineux).

La sécrétion hormonale est nulle à partir des taux situés entre 120 - 140 mg/l de calcémie et elle est maxima entre 40 - 50 mg/l ; les épreuves de stimulations aiguës font apparaitre cette réponse qui se produit au sein même de la parathyroïde.

Les stimulations chroniques de la parathyroïde provoquent une manifestation de la parathyroïde qui dépasse l'hypersécrétion. Il en résulte une hyperplassie de la glande qui dans le cas extrême (lactation chez la vache) provoque un état de paralysie (DECOURT et Coll. 1970).

Le taux de la phosphatémie n'exerce aucun effet direct sur la sécrétion de la parathormone (RASMUSSEN 1961, TALMAGE 1961). Les perfusions du phosphore provoquent une diminution de la calcémie, la réaction parathyroïdienne est réglée par celle-ci et ne se fait pas si la calcémie conserve un taux normal.

L'effet du taux du magnésium plasmatique est sujet à controverse : MACINTYRE (1966), BUCKLE (1967), SHERWOOD (1968) ont vu chez l'animal que l'hypermagnésiémie diminue l'activité de la parathyroïde. Cette action est douteuse chez l'homme où l'interférence entre le métabolisme calcique et magnésien complique l'interprétation des résultats. L'administration du magnésium per os provoque une augmentation de la réabsorption digestive du Ca et augmente aussi la calciurie, mais ne déprime pas la sécrétion des parathyroïdes d'une façon permanente (BRISCOE 1966).

c) Action de la parathormone sur le métabolisme phospho-calcique: en favorisant l'ostéolyse et en freinant la formation d'os nouveau, la parathormone exerce son action principale, c'est de maintenir la calcémie à un taux suffisamment élevé, plus un autre effet sur le rein et sur l'intestin dans le même sens. Enfin elle est phosphaturiante et possède quelques actions tissulaires plus générales et qui n'intéressent pas le métabolisme phospho-calcique.

1) Action de la parathormone sur le squelette (action osseuse)

L'action déminéralisante de la parathormone est bien connue ; LIEVRE dans sa thèse de 1931 a donné à l'hyperparathyroïdie le nom d'"ostéose parathyroïdienne". Quand la maladie s'accompagne des lésions osseuses, les ostéoclastes et les fibrocytes sont abondants dans l'os. Mais l'existence d'hyperparathyroïdie sans lésions osseuses est un fait inexpliqué.

L'action de la parathormone, demande pour être analysée la conjonction de nombreuses techniques, dont chacune apporte sa vision des choses. La parathormone provoque une résorption dans l'os par un mécanisme complexe comprenant un effet rapide (ARNAUD 1966) et un effet tardif mieux connu.

Cette résorption tardive est supprimée par l'actinomycine D (MILHAUD 1964, RASMUSSEN 1964) ce qui suggère que l'hormone agit au niveau cellulaire et pas directement au niveau du cristal osseux, conformément aux conceptions actuelles du fonctionnement hormonal et bien que TALMAG en 1965 ait montré que les effets de l'actinomycine D étaient retrouvés également chez les parathyroïdectomisés.

Le type cellulaire sensible à l'action hormonale n'est pas toujours facile à discerner dans un organe aussi complexe comme le squelette, mais dont les trois cellules fondamentales de l'os, les ostéoclastes semblent intéressées de la façon la plus directe par la parathormone.

L'ostéoclaste considérée maintenant comme une cellule capable de participer de façon active à l'ostéolyse, subit de façon évidente l'influence de la parathormone aussi bien in vitro, en culture de tissu osseux (GAILLARD 1961) qu'in vivo (YOUNG 1963) : le nombre des ostéoclastes augmente de façon significative sous l'action de la parathormone.

Cette constatation purement numérique est actuellement complétée par plusieurs études de biochimie intra cellulaire.

- La parathormone augmente la synthèse de l'A.R.N. aussi bien dans le noyau que dans le cytoplasme de l'ostéoclaste. La synthèse de l'A.R.N. nucléaire est très précoce (30-90 minutes après l'injection chez le lapin (OWEN 1968). L'augmentation de l'A.R.N. cytoplasmique apparaît ensuite, et se prolonge au moins 12 h. Cette évolution suggère que la cellule édifie sous l'effet de la stimulation hormonale, une ou plusieurs protéines qui pourraient être des enzymes ou des transporteurs d'ions (STEINBERG 1968).

Une réponse à cette question est fournie par les études de VAES effectuées sur des cultures d'os selon la méthode de GAILLARD. L'addition de la parathormone fait apparaître des lacunes de résorptions ostéoclastiques (GAILLARD) et parallèlement, le contenu enzymatique du milieu de culture se modifie : des enzymes actives en milieu acide apparaissent en grande quantité. Il s'agit d'enzymes lysosomiales (B₁ Glycuronidase, désoxyribonucléase, phosphate acide). Leur libération dans le milieu de culture peut se poursuivre plusieurs jours et n'est pas liée à une destruction cellulaire. Les enzymes non lysosomal n'augmentent pas sous la stimulation hormonale.

On savait déjà que les phosphates acides sont particulièrement abondants dans l'ostéoclaste et notamment au pôle osseux de la cellule (DOTY 1968).

La parathormone semble donc favoriser la synthèse d'enzymes Lyso-somiales par les ostéoclastes et, peut-être, par les ostéocytes. Cette action est inhibée par la pyromycine et l'actinomycine D.

Ces enzymes attaquent la collagène osseuse, comme le montre l'augmentation du taux d'hydroxyproline dans le milieu (FLANAGAN 1969). Leur action est favorisée par l'acidité du Ph entretenu dans l'atmosphère périostoseuse. La parathormone intervient donc dans cette étape d'ostéolyse, c'est-à-dire la modification de l'environnement du cristal osseux. L'acidité des liquides baignant le cristal osseux, outre qu'elle favorise l'action des enzymes collagénolytiques, elle est fondamentale pour détacher les atomes du Ca de la molécule d'hydroxyapatite. La parathormone agit au niveau du cycle de KREBS et, probablement par un effet de blocage enzymatique, entraîne l'accumulation d'acide citrique et d'acide lactique qui agissent comme des chelateurs du Ca (BORLE 1960, VAES 1961, VATES 1965). L'augmentation de la citrimie lors de l'hyperparathyroïdie primaire a été vérifiée par certains auteurs (DECOURT et coll. 1970). La production d'acides organiques par l'ostéoclaste s'effectue bien par l'intermédiaire d'une glycolyse et l'augmentation du Ca ⁴⁵ dans le milieu est parallèle à celle de l'acide lactique (VAES 1961).

La parathormone pourrait également agir sur les pyrophosphates (extra cellulaire) et intervient ainsi sur la résorption osseuse (TENEHOUSE) s'il se confirme que les pyrophosphates favorisent la résorption osseuse (AVIOLI 1968) en diminuant directement la stabilité des cristaux de phosphate de Ca et d'apatite. Toutefois, les pyrophosphates ont un Ph optimal alcalin, et cette question est encore en grande partie hypothétique (J. P. CAMUS). Les pyrophosphates sont augmentés dans les urines des sujets atteints d'hyperparathyroïdie primaire (AVIOLI 1966).

L'ostéocyte est considérée depuis les travaux de BELANGER en 1959 BAUD en 1962, JOWSEY en 1963 comme une cellule capable de susciter des phénomènes d'ostéolyse (ostéolyse périostocytaire) dans certaines conditions physiologiques. L'injection de parathormone chez le rat entraîne une hyper-

trophie des ostéocytes (et une augmentation du calibre des canalicules des ostéoplastes).

Des alpha radiographies montrent que les bords des cavités ostéocytaires ont une densité très diminuée, et que cette réaction se rencontre en tout point de l'os (BELANGER 1968). La résorption périostéocytaire a été retrouvée par des nombreux auteurs chez l'animal à la suite d'injection de parathormone. Il semble s'agir d'un phénomène assez général, que DURIEZ rencontre aussi au cours de l'introspection par Vitamine D et dans la maladie de PAGET, deux affections apparemment très éloignées de la pathologie parathyroïdienne.

BELANGER (1968) pense que cette résorption est liée à la synthèse des protéases, et VAES suppose que des phénomènes identiques à ceux qu'il met en évidence dans l'ostéoclaste, pourraient être provoqués par la parathormone dans les ostéolytes. TALMAGER 1967, constate que cette action ne demande pas une augmentation de la synthèse de l'A.R.N., ce qui implique au moins une dualité d'actions de parathormone au niveau des cellules osseuses.

L'étude des ostéocytes est plus délicate que celle de l'ostéoclaste, mais, au moins dans les cultures de l'os, il est possible que les modifications enzymatiques proviennent des deux cellules.

L'ostéoblaste, agent de la synthèse du collagène osseux, de la nucléation et de la croissance du cristal osseux, est également concerné par la parathormone dans le sens d'une inhibition fonctionnelle (GAILLARD 1962) voit, en culture, la parathormone induire, en 12 à 24 h, une hypotrophie ostéoblastique non retrouvée d'ailleurs dans l'os humain au cours de l'hyperparathyroïdie primaire.

La parathormone diminue nettement l'activité collagénofonmatrice de l'ostéoblaste. Des nombreuses expériences en font foi, bien que la plupart utilisent des doses importantes, supraphysiologique de la parathormone. GOLDBABER (1968) précise sur le plan morphologique, que l'inhibition de la synthèse de collagène osseuse normale s'accompagne d'une prolifération fibroblastique sécrétant un collagène grossier très différent du tissu ostéide habituel.

La synthèse de l'A.R.N. par l'ostéoblaste semble nettement diminuer sous l'action de la parathormone (OWEN 1968), ce qui contraste avec la grande augmentation constatée dans l'ostéoblaste. Là encore, un parallélisme entre synthèse d'A.R.N. et synthèse de protéine apparaît, mais dans un sens opposé à celui que l'on constate dans l'ostéoclaste. D'autre part, peu d'effets sont connus de l'action de la parathormone sur le métabolisme de l'ostéoblaste.

Ces effets, inhibés par l'actinomycine D, accompagnés ou non d'une modification de synthèse de l'A.R.N., sont relativement tardifs. PARSON 1958 par l'expérience de perfusion d'un os par l'artère nourricière, a mis en évidence, après RAISZ (1967) un effet mobilisateur du Ca qui apparaît 20 minutes après injection parentérale de parathormone, et qui paraît différemment de l'effet tardif et qui n'est pas sensible à l'actinomycine D (RAISZ) cet effet est supprimé lorsque la parathormone injectée directement dans l'os, ce qui suggère que l'action de mobilisation osseuse rapide du Ca dépend d'un effet viscéral de la parathormone dont la nature est totalement inconnue. Ces expériences demandent de plus à être vérifiées (DECOURT 1970).

En résumé, la parathormone agit de façon différente sur les différentes cellules actives de l'os. Elle stimule la différenciation des cellules mésenchymateuses en ostéoclastes et y induit une synthèse accrue d'enzymes et d'acides concourant à la dissolution parallèle de la matrice de cristal osseuse. Elle déclenche une résorption périostocytaire, par un mécanisme qui peut-être voisin, mais ne semble pas s'accompagner d'une synthèse accrue d'A.R.N. Enfin elle diminue la synthèse du collagène osseux par les ostéoblastes avec réduction parallèle de l'A.R.N. cytoplasmique.

2) action de la parathormone sur le rein :

Une action moins évidente de la parathormone sur le rein et qui se fait dans le sens d'hypolaciurie.

La parathormone favorise la réabsorption tubulaire du Ca mais cet effet est masqué par l'action de l'hypercalcémie due à la parathormone sur la filtration glomérulaire du Ca (voir excrétion urinaire du Ca).

Cette action d'augmentation de la réabsorption tubulaire de Ca se situe au niveau du tube distale et la parathormone n'a, par contre, aucun effet sur la réabsorption tubulaire proximale (MACINTYRE - FRICK et cette action nécessite la présence de vitamine D.

- l'action phosphaturiante de la parathormone : Cette action n'est plus mise en doute depuis l'expérience de LAVENDERE (1961) injection de l'hormone dans l'artère rénale du chien suivie par la constatation d'une hyperphosphaturie immédiate et significative par rapport du côté opposé.

L'augmentation de la cléarance de P au cours de l'hyperparathyroïdie primaire est un fait établi : (KYLE 1960 - LIEVRE 1961) de même que le retour des chiffres à la normale après l'intervention sur les parathyroïdes et la baisse de la clearance chez l'hypoparathyroïdien.

La parathormone augmente l'excrétion du P par un effet direct sur le rein démontré par l'expérience de LAVENDER , mais elle n'est pas seule à exercer une influence sur le rein : sans parathyroïde l'organisme conserve une possibilité limitée de phosphaturie, avec des cléarances beaucoup plus basses que normalement ; si on perfuse un sujet hypoparathyroïdien avec une soluté de Ca de façon à ramener sa calcémie à la normale, on constate que la cléarance du phosphore s'élève et la phosphatémie s'abaisse (ESTEP 1965 - EISENBERG 1968), le taux de la calcémie, et probablement le taux du Ca intra cellulaire, semblent donc influencer directement les possibilités de régulation de l'excrétion phosphorée.

L'hypercalcémie liée à l'injection de parathormone paraît favoriser l'élimination du phosphore et représenter un monde d'action indirecte de l'hormone.

Le mécanisme de l'effet phosphaturiante de la parathormone est très mal connu : EGAWA et NEWMAN (1963) ont montré que la parathormone entraîne une entrée de phosphore dans la cellule tubulaire, et augmente le stock cellulaire de phosphore et rend la cellule moins apte à capter une quantité supplémentaire de phosphore dans l'urine tubulaire. Le taux de Ca intra-cellulaire semble pouvoir diminuer également les possibilités de réabsorption tubulaire.

Un point semble confirmer encore l'action cellulaire directe de la parathormone, c'est l'augmentation de la production de l'A.M.P. cyclique par le tube rénal.

3) Action de la parathormone sur l'intestin

La parathormone favorise l'absorption intestinale du Ca endogène et exogène : TALMAGE (1958) l'a montré chez l'animal parathyroïdectomisé, et plusieurs auteurs (RASMUSSEN 1959 - SHAH 1966) mais sans pouvoir éliminer de façon certaine, sur l'animal non thyroïdectomisé, l'effet possible d'une sécrétion secondaire de calcitonine. Deux éléments répondent à cette objection: la calcitonine ne semble pas avoir la moindre influence sur l'absorption calcique (KRAINTZ 1966) et des expériences utilisent des anses intestinales isolées (ROBINSON 1967 - WENSE 1969) confirme l'action intestinale de la parathormone.

L'augmentation significative de l'absorption intestinale du Ca demande la présence de la vitamine D ; la parathormone est beaucoup moins efficace que la vitamine D dans ce processus physiologique (HARRISSON 1968) et en plus cette action de la parathormone nécessite la présence de la vitamine D.

La parathormone ne se borne pas à améliorer l'absorption calcique mais aussi du magnésium (MACINTYRE 1966) et du phosphore (BORLE 1963) dans le jejunum.

L'hyperparathyroïdie s'accompagne assez souvent, mais non toujours, d'une augmentation de l'absorption calcique mesurée par la méthode radio-calcium.

- Parathormone et biologie cellulaire :

- Etude des transferts de Ca et P au niveau des systèmes subcellulaires : les mitochondries.

Les mitochondries isolées ont été l'objet de nombreuses études sur l'action de la parathormone au niveau subcellulaire.

RASMUSSEN, DELUCA, COHN ont pu mesurer les variations de la teneur des mitochondries en éléments minéraux et les modifications respiratoires concomitantes. Les mitochondries représentent actuellement le plus petit modèle expérimental sur lequel la parathormone ait été essayée. Les résultats de ces recherches sont si loin de ce que l'on observe sur l'organisme entier qu'il paraît difficile à l'heure actuelle de considérer ces travaux autrement que comme d'intéressants essais préliminaires.

Lorsqu'on ajoute de la parathormone à des mitochondries isolées des cellules hépatiques ou rénales, on observe des mouvements importants touchant les différents ions contenus dans le milieu. Les mitochondries se chargent de P, de K et de S. Par contre, elles se vident de leur Ca, mais seulement en présence de la vitamine D, impliquant une synergie déjà observée *in vivo* (HARRIS 1966 - DELULA 1968 - RASMUSSEN 1966). Ces phénomènes de transfert mitochondrial s'accompagnent de modifications des processus de phosphorylation et de production de CO_2 (AURBACH 1965). Ces phénomènes s'observent sur les mitochondries du rein et du foie, mais non du coeur ou du cerveau.

Dans les expériences d'injections de parathormone *in vivo* chez le rat suivi immédiatement de l'étude des mitochondries isolées, (COHN 1968) montrent que les résultats diffèrent beaucoup de ceux des expériences effectuées totalement *in vitro*: les variations de la teneur des mitochondries sont beaucoup moins nettes: la libération de Ca marqué, l'accumulation de P les variations respiratoires ne sont plus constatées. Toutefois, l'injection de parathormone à l'animal entraîne une accumulation de Ca et de P dans le tissu rénal et les mitochondries paraissent jouer un rôle net dans cette action.

Il est bien difficile d'expliquer l'action de la parathormone sur l'organisme entier par ces constatations expérimentales, car on voit la parathormone agir sur les mitochondries issues de l'organe apparemment non concerné par l'hormone *in vivo* (foie). D'autre part, des résultats semblables sont obtenus avec des polypeptides dépourvus d'action physiologique. Enfin, les variations de Ph et d'osmolarité du milieu ont une très grande influence sur les taux d'accumulation au sein des mitochondries.

Il est cependant intéressant de voir se dégager de ces expériences la notion, même confuse, que la P.H. est capable de varier la perméabilité des mitochondries à certains ions, et donc d'agir au niveau des membranes. Cette action sur les membranes apparaît plus nettement si on l'étudie par l'intermédiaire des variations de l'AMP cyclique induites par la parathormone. Les expériences tendent à indiquer qu'elle agit beaucoup plus directement sur les systèmes enzymatiques de la membrane cellulaire que sur les éléments intra-cellulaires proprement dits.

L'AMP cyclique subit l'influence de parathormone au niveau des cellules-cibles, comme on l'observe pour bien d'autres hormones protidiques. Il est probable que l'AMP cyclique joue dans les cellules tubulaires et osseuses le même rôle de second émissaire qu'elle a dans d'autre récepteur hormoneux. Nos connaissances sur les relations parathormone - AMP cyclique sont moins avancées que celles qui concernent les glucagon, l'adrénaline ou les substances qui agissent in vivo sur l'adénylcyclase sont capables de produire des effets de parathormone chez l'animal parathyroïdectomisé : théophylline et surtout dibutyryl - A.M.P. cyclique (WELLS et LLOYD 1967). L'imidazol, qui active la phosphodiesterase et diminue le taux d'A.M.P. cyclique, possède l'effet inverse (WELLS 1967). RASMUSSEN 1968 constatait que le dibutyryl - A.M.P. cyclique reproduit chez le rat parathyroïdectomisé, les effets de la parathormone non seulement sur la calcémie mais sur l'élimination de phosphore et d'hydroxyproline. De plus, on constate une action sur le métabolisme du magnésium et du potassium qu'on ne retrouve pas avec la parathormone.

En culture, VAES (1968) rapporte sous l'effet de dibutyryl - A.M.P. cyclique, comme de la parathormone, un départ de Ca et d'hydroxyproline de l'os, ainsi qu'une augmentation des citrates, du lactate et des activités enzymatiques lysosomiales. L'A.M.P. cyclique seul n'agit pas : peut-être est-il détruit très rapidement ou inactivé ? L'action du dibutyryl A.M.P. cyclique est inhibée par l'actinomycine D, comme de la parathormone, ce qui suggère qu'une synthèse protidique suit l'addition du produit dans le milieu et prend en charge son action physiologique.

La parathormone pourrait agir sur l'adénylcyclase continue dans la paroi cellulaire. CHASE 1968, DOUSA 1968, constatent que l'activité de l'adénylcyclase est augmentée lorsqu'on ajoute de la parathormone à des broyats de cortex rénal ou d'os vivant. L'action est immédiate et se fait sentir en 15

secondes avec une quantité de 0,05 mg/ml. Les cellules provenant d'autre tissu ne réagissent pas à la parathormone, alors qu'ils réagissent avec leurs hormones spécifiques. Lorsque le taux du Ca augmente dans le milieu l'effet de la parathormone diminue, ce qui rejoint certaines constatations décrites antérieurement (STREETO 1969).

L'adénylcyclase, activé dans la paroi cellulaire, entraîne la formation d'A.M.P. cyclique à partir de l'A.T.P. . L'A.M.P. cyclique transmettrait à l'intérieur de la cellule l'information ainsi venue des parathyroïdes.

Les réponses cellulaires spécifiques apparaîtraient ensuite (système d'enzyme ou de transporteur d'ions, etc....). La calcitonine agirait en détruisant l'A.M.P. cyclique par l'intermédiaire de la phosphodiesterase. (NAGAKA 1968).

Peu d'études ont été conduites sur l'organisme entier. Cependant, CHASE (1968) constate que l'injection de parathormone augmente l'A.M.P. cyclique urinaire. Cet A.M.P. viendrait directement des cellules des tubes proximaux. Ce même auteur (1969) dans une étude portant sur des sujets normaux, des hypoparathyroïdiens post-opératoires, des pseudo et "pseudo pseudo" hypoparathyroïdiens constate que l'injection de parathormone multiplie par 20 l'élimination urinaire d'A.M.P. cyclique chez tous les sujets sauf les cas de pseudo-hyperparathyroïdiens. CHASE pense que ces sujets n'ont pas d'adénylcyclase dans leurs parois tubulaires, apportant ainsi un semblant de confirmation à l'hypothèse d'ALBRIGHT.

Le mécanisme par lequel la parathormone, comme toutes les hormones agit sur certaines cellules et non sur d'autres, appartient peut-être à des phénomènes de reconnaissance "para-immunitaires" dévolue à une partie de la chaîne hormonale, comme on commence à l'entrevoir pour les enzymes bactériennes (aspartate-transcarbamylase de E. COLI) et à dispositifs correspondant présents dans la paroi cellulaire.

d) La calcitonine : (origine et sécrétion)

Calcitonine : facteur hypocalcémiant, a été envisagé par COPP en 1962 après ses expériences :

- La perfusion du complexe thyro-parathyroïdien par du sang hypercalcémique provoque une chute de la calcémie de l'organisme de l'animal.

- une autre perfusion de sang hypocalcémique provoque au contraire une réponse hypercalcémiant généralisée identique à celle obtenue par l'injection intra-veineuse de parathormone.

Ce sont HIRSH et MUNSON en 1963 qui ont réussi à faire un extrait thyroïdien de rat, doué d'un grand pouvoir hypocalcémiant. Ils ont également extrait cette substance de la thyroïde de chien, de lapin, de porc, de veau et de singe. Tous ces extraits étaient efficaces chez le rat.

La calcitonine humaine a été isolée par MILHAUD et TUBIANA. C'est un polypeptide formé de 32 acides aminés dont la synthèse ne date que de 1969.

Elle est sécrétée par des cellules dérivant des corps ultimaux branchiaux. Ces cellules "C" parafolliculaires se trouvent habituellement chez l'homme dans la partie médiano-postérieure de la thyroïde, tout près des parathyroïdes supérieurs. Cette sécrétion est indépendante du fonctionnement thyroïdien et parathyroïdien et n'est pas soumise à l'action de stimulines.

Calcitonine et parathormone jouent un rôle antagoniste vis à vis de la calcémie.

L'action de la calcétonine se situe au niveau de l'os où elle diminue l'ostéolyse (MICHAUD 1965 - MUNSON 1966). Cet effet apparaît quelle que soit la technique utilisée : étude de POOL radiocalcium et des échanges (MICHAUD 1965) culture de tissu étudié en cytologie (GAILLARD 1967) ou en échange calcique (ALLAPOULIOS 1965 - NORDIN 1965). La réduction de l'ostéolyse s'accompagne d'une diminution nette du nombre des ostéoclastes et peut être d'hyperactivité ostéoblastique (GAILLARD 1967).

Les deux effets concourants à la réduction de la calcémie et du phosphorémie (PECHET 1967). L'expérimentation nous montre également que la calcétonine inhibe les effets osseux de la parathormone lorsqu'on les injecte ensemble à l'animal, mais l'effet rénal de la parathormone persiste (RASMUSSEN 1968).

Toutefois les deux hormones agissent de façon indépendante l'une de l'autre, c'est-à-dire que la présence de l'une n'est pas nécessaire à l'autre pour agir. La calcitonine est active chez l'animal parathyroïdectomisé (MUNSON 1967 - RASMUSSEN 1968). Son action est générale et elle abaisse non seulement l'ostéolyse de la parathormone, mais aussi l'ostéolyse physiologique ou provoqué par les vitamines A et D. Cette action antagoniste s'exercerait au niveau des systèmes de dégradation de l'A.M.P. cyclique (WELLS 1967).

Les actions de deux hormones sont synergiques sur le transfert rénal du phosphore : la calcitonine augmente la cléarence du phosphore par une action rénale directe (MILAUD 1966) et peut-être par l'induction d'une sécrétion de la parathormone secondaire à l'hypocalcémie (STAHL 1966).

En pratique, chez l'adulte, la calcitonine semble agir d'une façon moins permanente que la parathormone et n'entrer en jeu que dans les variations aiguës, l'action hypocalcémique n'apparaît que lorsque la calcémie est augmentée (MUNSON 1967), la calcitonine n'agit pas au niveau intestinal, mais elle pourrait augmenter la calciurie (FOSTER 1968).

- Action de la calcitonine au niveau cellulaire

L'action de la calcitonine se situe au niveau de la mitochondrie (BORLE 1970) où elle provoque une accumulation du Ca à leur niveau ce qui entraîne :

- . une augmentation du Ca intracellulaire totale
- . une baisse du Ca ionisé intra-cytoplasmique
- . diminution de la sortie de Ca de la cellule.

Pour d'autres auteurs elle devrait avoir au niveau cellulaire une action antagoniste de celle de la parathormone puisque celle-ci agit en augmentant le taux de l'A.M.P. cyclique selon la réaction A.T.P. adényle
cyclase
A.M.P. cyclique + phosphate.

La calcitonine devrait agir sur l'enzyme dégradant l'A.M.P. cyclique, c'est-à-dire augmenter le taux de phosphodiesterase. Or WELLS et Coll. ont montré que l'imidazole qui stimule la phosphodiesterase entraîne une hypocalcémie chez le rat.

Le seul fait généralement admis est que la calcitonine n'agit pas en inhibant la parathormone.

e) La vitamine D et le métabolisme phospho-calcique

La carence en vitamine D provoque une hypocalcémie que l'hyperparathyroïdie secondaire ne peut pas la corriger. Ainsi, la vitamine D intervient dans la régulation de la calcémie.

La vitamine D est indispensable à l'action osseuse de la parathormone comme le montrent les expériences de HARRISON (1958) qui voit les rats carencés en vitamine D incapables de remonter leur calcémie malgré l'injection de parathormone. Une carence totale est nécessaire (HARRISSON 1968) et des quantités infimes de vitamine D suppriment cette anomalie (RASMUSSEN 1963).

RASMUSSEN (1968) pense que la vitamine D est nécessaire seulement pour la réponse tardive à la parathormone, qui est la seule à être bloquée par l'actinomycine D.

La réponse rapide ne demandait pas la présence de la vitamine D. La réponse secondaire qui s'accompagne de la synthèse de l'A.R.N. et d'un matériel protéique, sont sous la dépendance de la vitamine D (STOHS, ZULL, DELULA 1965 - 1966) et l'actinomycine D la bloque totalement.

La vitamine D ne paraît pas indispensable à l'action phosphaturiante de la parathormone, bien que la réponse tubulaire soit diminuée au cours des carences de vitamine D (ARNAUD 1970).

Plus intéressante est la notion d'une synergie d'action de la parathormone et de la vitamine D vis-à-vis du métabolisme phospho-calcique. Par son action sur le système de transport de la cellule intestinale, la vitamine D augmente l'absorption calcique et entraîne une hypercalcémie sans que la présence de parathormone soit nécessaire.

- Au niveau de l'os, l'action de la vitamine D est encore controversée. Il semble que la vitamine D favorise l'ostéolyse dans une certaine mesure, mais cette action est difficile à mettre en évidence, car l'effet intestinal

hypercalciminat tend à diminuer la sécrétion de la parathormone, et à ralentir l'ostéolyse. Les modèles expérimentaux qui suppriment la réaction parathyroïdienne sont donc assez éloignés de la réalité physiologique.

Ainsi l'injection de fortes doses de vitamine D aux hypoparathyroïdiens mobilise le Ca osseux (ALBRIGHT 1948) et des doses physiologiques de vitamine D augmentent la calcémie du rat soumis à un régime sans Ca (CARLSSON 1954 - 1955).

L'action ostéolytique de la vitamine D est probablement faible, en pratique ; elle s'ajoute à l'action favorisante sur l'ostéolyse de la parathormone ; elle ne s'accompagne pas de destruction du collogène osseux et n'augmente pas l'excrétion d'hydroxyproline (BARTTER 1967).

- La vitamine D a probablement une influence sur le métabolisme du phosphore : elle semble augmenter le passage du phosphore dans la cellule intestinale comme le fait la parathormone. Son action au niveau de la cellule tubulaire est encore discutée, car, (HARRISSON 1941) l'intervention d'autre facteur est vraisemblablement, notamment le taux de la calcémie qui, élevé, tend à augmenter la phosphaturie (EISENBERG 1965), si bien que certaines expériences conduisent à la notion que la vitamine D augmente la phosphaturie (BARTTER 1967, TOVERUD 1964). La nature précise des interrelations vitamino-hormonales est inconnue : elle se passe à l'échelon intracellulaire et intéresse les mécanismes de synthèse protéiques aboutissant à des enzymes et des systèmes de transport.

f) Les hormones thyroïdiennes iodées

Plusieurs cas d'hypercalcémie ont été rapportés lors d'hyperthyroïdie. En effet, la thyroxine augmente à la fois l'ostéolyse et l'ostéogénèse et en même temps participe à la résorption osseuse de calcium. Mais leurs effets au niveau de l'intestion se fait dans le sens de réduction de la réabsorption digestive de Ca. D'autre part, on décrit une hypercalciurie probablement due à l'augmentation de la filtration glomérulaire, au cours de l'hyperthyroïdie.

g) Le cortisol

Il diminue l'absorption intestinale du Ca, et inhibe l'action intestinale de la vitamine D. Il réalise une augmentation de l'élimination calcique et phosphorée par le rein. Son administration prolongée se complique par une diminution de la masse osseuse et par des phénomènes de catabolisme osseux.

h) Les stéroïdes génitaux

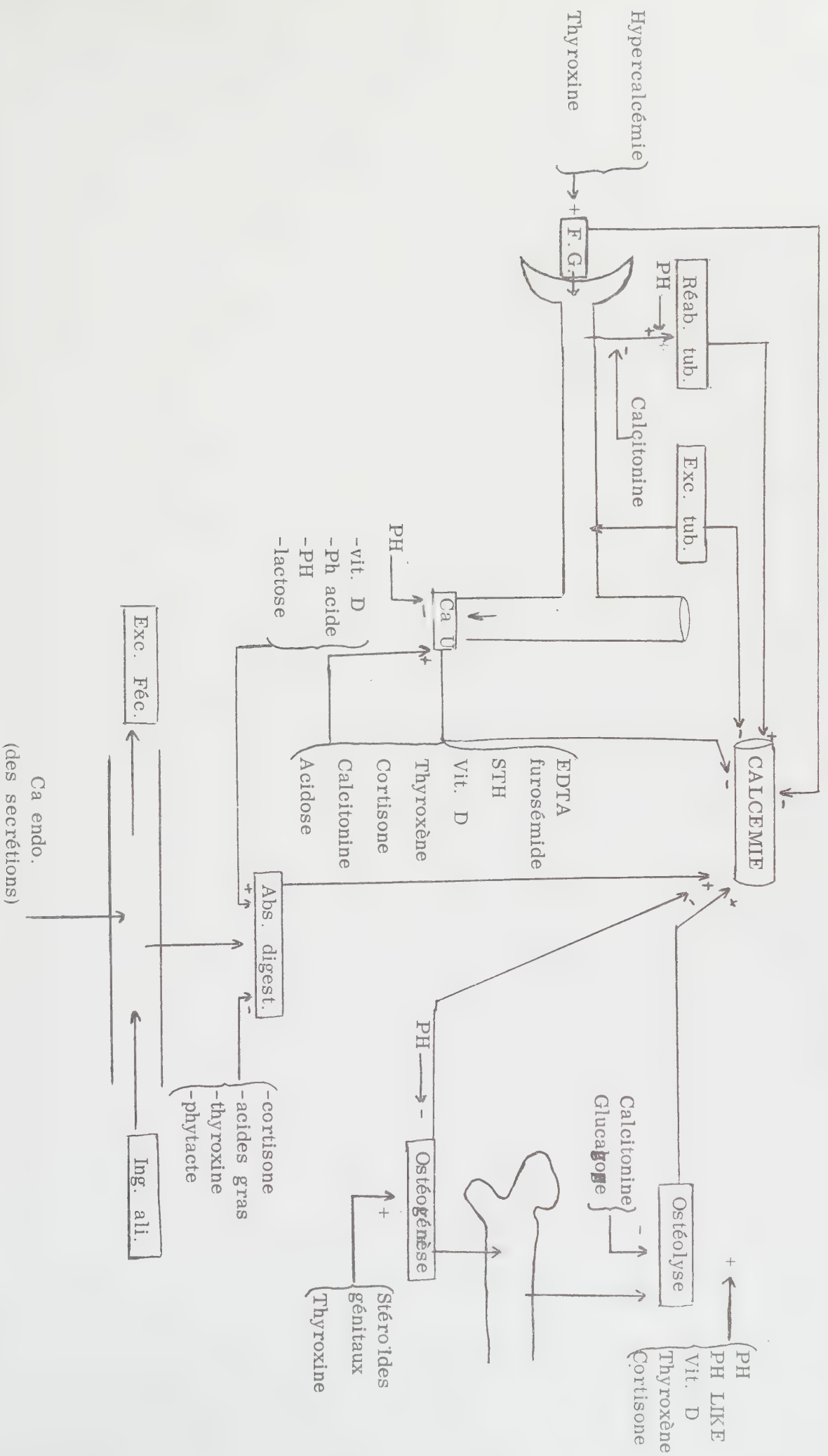
Les androgènes sont des hormones anabolisantes protéiques au niveau de l'os, ils provoquent une augmentation de la masse protéique et une augmentation de la fixation du Ca.

i) GLUCAGON

L'injection du glucagon entraîne une sécrétion de la calcitonine (PALOYAN - MELVIN 1969). Mais de plus, STERN et coll. 1970 ont montré expérimentalement qu'il inhibait la résorption osseuse.

Ainsi, nous voyons que la régulation de la calcémie demande l'intervention de plusieurs facteurs selon des mécanismes différents et par des actions qui se situent sur des cibles différentes : l'os, le rein, et le tube digestif, étant donné que le Ca est indispensable au bon fonctionnement de l'organisme ; celui-ci met en jeu des facteurs qui tendent à garder et à capter le Ca apporté et d'autre part, il se défend contre les effets toxiques de l'excès du Ca circulant, en l'incorporant dans le squelette sous une forme inerte.

Voir schéma page 31



II - ETIOLOGIE

II - ETIOLOGIE

Plusieurs processus peuvent être à l'origine d'une hypercalcémie, en effet, en étudiant les différents facteurs de la régulation de la calcémie, nous pouvons prévoir ces processus, qui peuvent être classés ainsi :

- hypercalcémie par hyperostéolyse où il y a une destruction osseuse avec mobilisation et libération du Ca osseux, sans phénomène d'ostéogénèse, une telle pathologie est rencontrée dans les affections suivantes :

- l'hyperparathyroïdie,
- les cancers osseux primaires ou secondaires,
- les cancers viscéraux avec syndrome paranéoplasique,
- la maladie de Paget,
- l'immobilisation prolongée (par traumatisme ou paralysie).
- hypersécrétion de la calcitonine après thyroïdectomie.
- hypercalcémie due à une absorption accrue du Ca par l'intestin :

ce processus se rencontre lors des atteintes suivantes :

- intoxication à la vitamine D,
- la sarcoïdose de BBS,
- l'insuffisance thyroïdienne de l'adulte et surtout de l'enfant.
- hypercalcémie par excès d'apport calcique. C'est le cadre du syndrome de BRUNETT et elle est aussi réalisée par certaines erreurs lors de l'hémodialyse.

- hypercalcémie de pathogénie complexe. Ce sont les cas des causes exceptionnelles d'hypercalcémie qui sont dominés par la pathologie de l'insuffisance surrénalienne, nous les citons ainsi :

- insuffisance surrénale : maladie d'Addison par tuberculose,
- " " : métastase cancéreuse
- " " : sevrage en corticoïde
- " " : surénalectomie pour maladie de Cushing.
- périostite généralisée
- acromégalie
- les salidiurétiques sulfamidés dans certaines conditions.

- les hypercalcémies de l'enfant : chez l'enfant, cette pathologie est assez rare et elle accompagne des atteintes de pathogénies complexes, nous ne ferons que citer les circonstances pathologiques de leurs apparitions :

- l'hypophosphatasie héréditaire de HUTCHINSON
- la dysostose métaphysaire précoce de MUYCK JANSEN
- la cytotéatonécrose.
- pneumonie à pneumocystis carinii
- maladie des couches bleues avec indicanurie
- l'hypercalcémie idiopathique.

Après avoir dressé ce schéma général de l'étiologie de l'hypercalcémie, nous allons envisager les grandes causes de l'hypercalcémie en détail et étudier leurs aspects cliniques et biologiques.

I - L'hyperparathyroïdie

Les parathyroïdes, quatre petites glandes situées à la base du cou découvertes en 1880 par SANDSTROM, dérivent du point de vue embryologique du 3^e et 4^e arch endobranchiaux la paire supérieure dérive de 3^eme arch et la paire inférieure dérive de 4^eme arch. Elles peuvent être médiastinales et entrer en rapport avec le thymus, ou être incluses avec les lobes thyroïdiens, des anomalies de leur nombre peuvent être rencontrées chez certains sujets, certains sujets n'ont qu'une seule glande, d'autres 3, ou des anomalies de surnombre peuvent exister aussi : 5, 6 même 10. Du point de vue anatomie topographique : elles se présentent sous forme de paires de masse ovale aplatie et molle de 35 mg de poids en rapport avec la trachée, l'oesophage, la thyroïde et le nerf récurrent. Leur vascularisation se fait par l'artère thyroïdienne inférieure.

Histologiquement : épithélium glandulaire de type endocrinien avec stroma conjonctive et vasculaire, l'épithélium comprend trois types cellulaires :

a) cellule principale correspond au tissu noble : cellule polyédrique à noyau volumineux à chromatine abondante et cytoplasme acidophil.

b) cellule claire : plus volumineuse à cytoplasme vasculaire et mal visible.

c) cellule pâle ou oxyphil : à noyau hyperchromatique, cytoplasme acidophil et granuleux.

A) Place des hyperparathyroïdies dans l'étiologie de l'hypercalcémie

Les hyperparathyroïdies occupent la troisième place dans l'ordre de fréquence des causes de l'hypercalcémie, après les hypercalcémies de causes néoplasiques et les myélomes (RYCKEWAERT et LEMAIR 1973)(KEATING 1961) (LARCAN 1967). En effet, l'hypercalcémie reste le signe le plus évident pour le diagnostic des formes frustes des hyperparathyroïdies.

B) Pathogénie des hyperparathyroïdies

Il y a plusieurs formes de l'hyperparathyroïdie, il peut s'agir soit d'une hypersécrétion primitive et autonome de la glande : hyperparathyroïdie primaire, soit d'une hypersécrétion en réponse à un déficit chronique en Ca : hyperparathyroïdie secondaire, soit enfin d'une parathyroïdie secondaire qui s'est autonomisée et persiste malgré la correction du trouble qui l'avait induite : hyperparathyroïdie tertiaire.

1) l'hyperparathyroïdie primaire correspond à une hypersécrétion des parathyroïdes, indépendante du taux de la calcémie. A l'origine de cette hypersécrétion on trouve 90 % des cas, un adénome de la parathyroïdie (adénome multiple dans 3 % des cas seulement) ou une hyperplasie diffuse 10 % des cas, et exceptionnellement un cancer (adenocarcinome) dans 1 - 2 % des cas.

a) manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'hyperparathyroïdie primaire sont de plusieurs ordres :

- signes osseux ou syndrome squelettique : l'ostéite fibreuse kystique diffuse ou maladie de RECKLING HAUSEN (1891) est la manifestation la plus extrême de l'hyperparathyroïdie primaire (HPTP) qui ne se rencontre plus de nos jours car il faut une forme très évoluée ; dans sa forme typique, c'est une curiosité clinique spectaculaire où la dissolution de l'intégrité squelettique peut être accompagnée par la formation des multiples kystes ou tumeurs de l'os avec fracture pathologique et déformations osseuses grotesques.

L'altération modérée du squelette est plus commune ou elle peut être accompagnée par des vagues douloureuses, surtout lombaire et au niveau d'autre articulation (SEZE 66, BYWATERS 63) en dehors de toute chondrocalcinose. L'hyperparathyroïdie primaire est aussi responsable de pseudo-goutte.

La douleur osseuse est spontanée ou à l'effort et peut être réveillée par la palpation. Mais ces altérations osseuses peuvent rester dans certains cas asymptomatiques.

L'examen radiologique, motivé par d'autres syndromes dans les cas asymptomatiques (UIV pour des signes rénaux). L'aspect radiologique peut être normal, dans d'autres cas, l'aspect est celui d'une déminéralisation diffuse généralisée, certains os sont atteints plus que les autres, avec un aspect d'ostéoporose banal, d'autres aspects, de glande ou de tumeur osseuse peuvent être rencontrés ; on cherche surtout :

- au niveau du crâne : semis microgéoïques sur fond déminéralisé caractérisant l'ostéoporose granuleuse.

- au niveau des maxillaires : disparition de la lamina-dura.

- au niveau des mains : un aspect de déminéralisation avec des images de résorption osseuse. La résorption sous périosté provoque l'apparition d'encoches, de lacunes érodant le contour des os, surtout des 2ème phalanges. Au niveau des 3ème phalanges, la résorption des houppes ou même des déaphyses est souvent très nette, avec parfois une résorption sous chondrale modifiant l'aspect de certains interlignes articulaires.

- au niveau des os longs et sur le bassin on peut observer, dans les formes évoluées, des images de kyste ou géodes. Ces images peuvent être volumineuses, soufflant la corticale et réalisant une image pseudo-tumorale.

- au niveau des articulations, on peut observer des chondrocalcinoses ou des calcifications para articulaires.

Dans le tableau suivant, nous résumons la fréquence des signes radiologiques et squelettiques de 380 cas d'hyperparathyroïdie primaire rapporté par KEATTING (1961).

FREQUENCE DES MANIFESTATIONS SQUELETTIQUES DE 380 CAS D'HYPERPARATHYROIDIE

PRIMAIRE-DE KEATING (1961)

MANIFESTATIONS SQUELETTIQUES	N° DES CAS	POURCENTAGE
- pas de signes cliniques évidents	259	67,9
- changement minime sous symptômes +	51	13,5
- déminéralisation moyenne ou modérée	24	6,3
- syndrome squelettique franc ou ostéite fibreuse divers	42	1,3
- anomalies osseuses diverses et indéfinies : en cas de tumeur à cellules géantes, 3 cas d'ostéopo- rose senile probable	4	0,9

+ signe radiologique ou phosphatase alcaline seulement.

- signes rénaux : les signes rénaux sont des complications très fréquentes lors de l'hyperparathyroïdie primaire. On est même amené à chercher des stigmates de l'hyperparathyroïdie primaire chaque fois qu'on est devant un jeune sujet qui présente des lithiases urinaires recidivantes à répétition bilatérales.

= Lithiase urinaire : 5-10 % des cas de lithiase urinaire ont à leur origine une hyperparathyroïdie primaire, BROYCE et BRADSHAN en 1960 ont trouvé 12 % des cas de calcul urinaire avec hyperparathyroïdie primaire.

Les manifestations urinaires sont variables en durée et en sévérités : un malade peut faire 100 coliques néphrétiques, et pendant, 32 ans (KEATING 1961) avant que le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire soit prouvé, l'autre fait son premier colique nephretique une semaine avant le diagnostic.

Les calculs rénaux peuvent exister dans 1/3 des cas d'hyperparathyroïdie primaire qui s'accompagne des signes osseux.

= Néphrocalcinose avec dépôts calciques au sein du parenchyme rénal qui peut être à l'origine de l'insuffisance rénale.

= L'insuffisance rénale : du fait d'une néphrocalcinose, d'abord identifiable seulement au microscope, puis visible radiologiquement, dans les cas d'hyperparathyroïdies primaires, prolongés, l'insuffisance rénale est très fréquente dans l'hyperparathyroïdie primaire.

L'insuffisance rénale, reversible, fonctionnelle au début devient organique et définitive si l'hyperparathyroïdie primaire n'est pas traitée. Elle se caractérise par une perte de pouvoir de concentration des urines et la diminution de la fonction glomérulaire avec, sur le plan clinique, une polyurie hyptonique et une polydipsie, et des signes de déshydratation. Et sur le plan biologique une urémie élevée au-dessus de 0,50 g/l. Ce tableau d'insuffisance rénale réalise un véritable état de diabète calcémique.

= Notons aussi les infections urinaires secondaires à l'atteinte rénale lors de l'hyperparathyroïdie primaire : pyélonéphrite chronique.

Le tableau suivant résume la fréquence des atteintes du rein dans l'hyperparathyroïdie primaire vue à travers 380 cas de KEATING en 1961.

FREQUENCE DES SYMPTOMES	N° DES CAS	POURCENTAGE DES CAS
- pas de signes qui suggèrent une calcinose urinaire	89	23,4
- présence des symptômes indiquant une calcinose urinaire	244	64,2
- plusieurs symptômes associés référant à une calcinose U	47	12,4
<u>Type de calcinose</u>		
- néphrocalcinose	27	7,1
- lithiase rénal singulier	56	14,7
- " " multiple unilatéral	107	28,2
- " " bilatéral	129	33,9
- " " urétérale	12	3,2
- " " vésicale	10	2,6

- L'HPTP a expression hypercalcémique isolée

Le terme d'hypercalcémie biologique ou chimique a été réservé pour les sujets qui ne présentent pas des signes osseux ou rénaux. Plusieurs cas d'hyperparathyroïdie primaire se présentent avec une hypercalcémie isolée, 15 % des H.P.T.P. se présentent ainsi. C'est un examen systématique qui trouve une hypercalcémie souvent très élevée et les recherches ultérieures et les investigations poussées permettent de confirmer le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

Ces cas d'hyperparathyroïdie primaire à expressions hypercalcémiques sont parfois accompagnées par des signes cliniques qui sont l'expression de l'hypercalcémie : nausée-vomissement, asthénie, polyurie, polydipsie, céphalée et signes neuro-musculaires (voir signes de l'hypercalcémie).

- Signes biologiques de l'hyperparathyroïdie

Jusqu'à un certain point le diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire dépend de l'examen biologique. Les signes biologiques cardinaux de cette maladie ont été décrits par HANON (1930) comme une triade qui comporte une hypercalcémie, une hypophosphatémie et une hypercalciurie et une hyperphosphaturie.

- L'hypercalcémie : l'hypercalcémie, premier signe connu, reste le signe fondamental à cause de son caractère habituel, de la facilité du dosage, de la précision de l'homéostasie pour le calcium sanguin et du nombre limité des causes de l'hypercalcémie.

En général, l'hypercalcémie conserve un niveau élevé et constant : KEATING rapporte le cas où un sujet atteint d'une hyperparathyroïdie primaire conserve une calcémie pendant 11 ans à 120 mg/l avec des variations minimales de 0,5 mg/l dans une série de 50 cas, LIEVRE (1967) trouve une moyenne d'hypercalcémie à 124,6 mg/l avec des cas extrêmes de 95-213 mg/l.

Les cas les plus nombreux ont une calcémie entre 110-120 mg par l. Les variations de la calcémie d'un cas donné reste en général minime, LIEVRE (1967) rapporte un cas où la calcémie était dosée 6 fois pendant trois mois où les variations étaient de l'ordre de ± 5 mg/l. Peu de cas présentent des grandes variations de l'ordre de 20-22 mg/l.

Ces cas de grandes dénivellations correspondent à deux ordres de faits : oscillations brusques dans les cas à hypercalcémie considérable, entre 150 - 200 qui comportent des troubles complexes des fonctions rénales et de l'équilibre hormonal. Ces cas sont importants parce que les poussées hypercalcémiques peuvent être mortelles, et d'autre part, chute brutale au dessous de la normale. Ce phénomène qui a été signalé par DECOURT (1942) et HOWARD (1953) et LIEVRE (1976) relève sans doute de la nécrose de tout ou partie du tissu adénomateux (les lésions nécrotiques sont fréquentes dans les parathyroïdes tumorales).

Il y a des cas où l'hyperparathyroïdie primaire garde une calcémie normale ou subnormale : KEATING (1961) rapporte 52 cas où la calcémie était normale. LIEVRE (1967) rapporte 10 cas avec une calcémie inférieure à 110 mg/l et un cas avec une calcémie de 105 mg/l. RIDDICK rapporte, dans une série de 34 cas, un cas avec une calcémie normale (avec insuffisance rénale modérée). HUMBERGER 2 cas sur 12 (avec insuffisance rénale majeure) HAYDE (1960) 4 cas sur 7 ont une calcémie normale à un ou plusieurs dosages, dont un cas où la calcémie était toujours comprise entre 98 - 105 mg/l et n'atteint 111-113 mg/l que sous un régime pauvre en phosphore.

En conclusion, l'hypercalcémie est le signe biologique fondamental de l'hyperparathyroïdie primaire, mais ce signe peut être discret ou absent. Dans le cas où il manque, il peut s'agir d'une calcémie épisodiquement normale, ou bien d'un cas de calcémie habituellement basse ; parfois, toutes les calcémies peuvent être normales. Les cas à calcémie faible ou normale rentrent dans le cadre des deux catégories suivantes : forme peu évolutive, ou forme avec insuffisance rénale.

Il y a une corrélation positive entre la taille et le poids de l'adénome parathyroïdien d'un côté et la calcémie ; LIEVRE, rapporte ce fait en étudiant des cas où le poids d'adénome varie entre 0,2g et 38 g et il trouve cette corrélation positive. Cette notion a été également retrouvée par KLEINFELD (59) et HODGKIN.

La calcémie et les formes cliniques : les cas d'hyperparathyroïdie primaire avec signes osseux plus évolutifs comportent des calcémies plus élevées. Les constatations des auteurs étaient divergentes sur ce point : KLEINFELD ne trouve pas de différence entre les cas avec ou sans signes

osseux, HELLSTROM comme HODCKIN observe des calcémies plus fortes dans les cas avec signes osseux, DENT (62) constate par contre que les fortes hypercalcémies peuvent coïncider avec des signes osseux minimes ou nuls.

Le principal facteur de variation de la calcémie (surtout le Ca ionisé) réside dans les protides du sérum sanguin ; c'est pourquoi COPE a introduit la notion de calcémie corrigée considérant qu'une diminution de taux des protides de 10 g/l par rapport à la normale correspond à une calcémie de 10 mg supérieur au résultat du dosage ; inversement toute variation des protides de 10 g au dessus de la normale correspond à une calcémie corrigée de 10 mg au dessous du résultat du dosage. Il faut prendre cette notion en considération dans toute HPTP qui s'accompagne de variations importantes des taux des protides sanguins.

En général, la calcémie est élevée dans 85 - 90 % des cas.

= La phosphatémie inorganique : l'hormone parathyroïdienne freine la réabsorption du phosphore dans le tube rénal. La phosphorémie normale est de 27-24 mg/l, cette phosphorémie est diminuée dans l'hyperparathyroïdie primaire dans 65-70 % des cas, mais il n'est pas rare d'observer à une ou plusieurs reprises des valeurs normales ou subnormales. Les formes à phosphorémie normale ou augmentée se rencontrent dans les formes avec insuffisances rénales.

La relation entre calcémie et phosphorémie : dans l'HPTP comme dans l'hypoparathyroïdie calcémie et phosphorémie varient en sens inverse, mais cette corrélation négative n'est pas toujours nette. KEATING (61) pense que "si les variables ne sont pas tout à fait indépendantes, elles le sont presque". Il n'en reste pas moins que la coïncidence d'une calcémie élevée et d'une phosphorémie basse constitue un élément capital du diagnostic de l'hyperparathyroïdie primaire.

= La phosphaturie : la parathormone a une action phosphaturiante nullement mise en doute. La phosphaturie dans l'hyperparathyroïdie primaire est augmentée en général, mais les variations de la normale sont très considérables et il y a de nombreux cas avec une phosphaturie normale ou basse qui sont, en général rencontrés dans les cas qui s'accompagnent d'insuffisance rénale.

La phosphaturie est indépendante de la calcémie et de la présence ou de l'absence des signes osseux. La phosphaturie n'a pas de valeur pour le diagnostic.

= La calciurie : l'excrétion rénale accrue du Ca est habituelle dans l'hyperparathyroïdie primaire et anciennement connue, elle a été mise en évidence en 1931 par LIEVRE et coll. Dosée dans des conditions de régime hypocalcique, pendant les 3 jours derniers d'un jeûne calcique de 10 jours, elle est estimée à $200 \text{ mg}/24 \text{ h} \pm 100$ (LIEVRE)

HODGKIN trouve une hypercalciurie dans 74 % des cas dans une série de 344.

LINTIN et coll. la trouve dans 30 % des cas, dans une série de 119 cas avec calcul rénal.

LIEVRE (67) la trouve dans 70 % des cas dans une série de 47 cas.

La calciurie augmente quand la calcémie s'élève, mais la corrélation n'est pas fixe. L'insuffisance rénale entraîne une baisse de la calciurie, LIEVRE (1967) rapporte 6 cas d'hyperparathyroïdie primaire avec insuffisance rénale et une calciurie basse ou normale.

Ainsi la calciurie est souvent augmentée dans l'hyperparathyroïdie primaire mais bien des cas échappent à cette règle. D'autre part l'hypercalciurie est peu spécifique et peut se présenter en dehors de l'hyperparathyroïdie primaire dans les affections où il y a de la fatigue générale et de la lithiase urinaire, elle est par conséquent un signe du diagnostic positif, mais aussi une source de difficulté.

= Les phosphatases alcalines : les phosphatases alcalines sont augmentées modérément dans l'hyperparathyroïdie primaire. C'est un signe en faveur des lésions osseuses et il est nullement spécifique de l'hyperparathyroïdie primaire, son taux s'élève, habituellement à 10 unités BODINSKI (normal de 1-5 U.B.) LIEVRE (67) les trouve supérieurs à 5 U.B. dans 44 % des cas et supérieurs à 10 U.B. dans 20 % des cas. Les phosphatases alcalines sont surtout élevées dans les formes qui s'accompagnent de signes d'ostéolyse et leur augmentation correspond à une hyperactivité ostéoclastique et ostéocytaire.

= Examens complémentaires

- REIFESTEIN suggère que le jeûne phosphatique peut faciliter le diagnostic de l'hyperparathyroïdie en augmentant la calcémie, cette méthode a été utilisée par CHAMBERS et coll.

- le dosage de la parathormone par méthode immuno-radiologique a été proposé récemment.

- la mesure de la clearance du phosphore qui est augmentée dans l'hyperparathyroïdie primaire a été proposée par LIEVRE (1967). La clearance normale du phosphore est de $8,7 \pm 3,6$. LIEVRE et CAMUS trouvent des chiffres de 19 dans 29 cas d'hyperparathyroïdie primaire.

- On peut aussi comme le font LICHTWITZ et SEZE, considérer le rapport phosphaturie de 24 h = 20 chez le sujet normal et des cas avec des phosphorémie

chiffres de 62 ont été couramment rencontrés par des auteurs.

- plusieurs auteurs rapportent la clearance du phosphore à la clearance de la créatinine, ce qui permet de comparer la clearance du phosphore avec la filtration glomérulaire dont la clearance de la créatinine est une expression rapprochée. On peut ainsi considérer que le rapport clearance du phosphore sur la clearance de la créatinine mesure la proportion du phosphore filtrée qui n'est pas réabsorbée et que la différence de ce rapport avec l'unité multipliée par 100 :

$$\left(1 - \frac{\text{clearance de P}}{\text{clearance de la créatinine}} \right) \times 100$$

mesure le phosphore réabsorbé (T.R.P.) en pourcentage.

CHAMBERS trouve, chez 53 sujets normaux un taux de T.R.P. = $84,7 \% \pm 0,9 \%$ avec des taux extrêmes de 78 et 90 %. LIEVRE (67) trouve dans 9 cas d'hyperparathyroïdie primaire un taux inférieur à 77 %.

- Test du traitement par les corticostéroïdes : une large dose de cortisone donnée pendant une semaine ou plus peut supprimer complètement l'hypercalcémie de l'intoxication à la vitamine D ou de la sarcoïdose de B.B.S. ou de la thyrotoxicose ou des myélomes multiples et celle de certains nombres de cas de carcinome, mais l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie primaire reste inchangée. Ce test est un bon élément de diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primaire et il ne peut qu'être favorable en période d'hypercalcémie.

- épreuves dynamiques

Les épreuves par surcharge calcique (destinées à mettre le tissu parathyroïdien en repos, les tumeurs n'étant pas influencées) sont probablement utiles, mais leur valeur n'est pas absolue.

Test de privation calcique (test au phytate) peu ou pas de diminution de la calciurie puisque elle est due à une hépérostiolyse.

Test de HOWARD, HOPKINS et CONNOR qui ont observé que le sujet normal répond à une perfusion calcique par une forte réduction des phosphates dans le plasma ; tandis que le sujet avec HPTP ne répond pas.

- Etude avec le calcium radioactif

L'épreuve avec le calcium 45 a été pratiquée par MILHAUD AUBERT, et BOURICHON (1957) ; il permet de mesurer la valeur du fond commun du calcium, de l'anabolisme osseux (Vo+) du catabolisme osseux (Vo-) et du calcium endogène fécal (Vf) et de la fraction de Ca ingérée qui est absorbée par la paroi digestive.

En 1967, LIEVRE constate dans 10 cas, une augmentation du fond commun, de l'anabolisme et du catabolisme et de l'absorption digestive du Ca.

- La ponction - biopsie osseuse : de la crête iliaque, peut être normal ou au contraire donner des signes typiques, c'est-à-dire une hypertrophie ostéoblastique avec hyperplasie, une richesse anormale en ostéoclaste, une hyperrésorption ostéocytaire, des aspects de microkystes des travées osseuses irrégulières, des images de fibrose médullaire, une ostéoïdose. Mais dans bien des cas, l'histologie est seulement celle d'une ostéoporose ou d'une ostéomalacie.

Ces signes osseux d'hyperparathyroïdie sont rarement caractéristiques et l'intérêt de la ponction s'efface devant la meilleure connaissance des formes frustes ou latentes de la maladie.

2) L'hyperparathyroïdie secondaire

Il s'agit d'une hypersécrétion d'hormone en réponse à un déficit chronique en Ca qui peut être dû à :

- une carence d'apport calcique : rencontré chez des prisonniers de guerre et des détenus des camps de concentration.

- une carence en vitamine D : comme dans le rachitisme : carence d'apport. Dans les cas de carence d'absorption au cours de certaines affections digestives : pancréatite, chronique, spru. La stimulation des parathyroïdes se fait par l'intermédiaire du défaut de l'absorption du calcium.

- insuffisance rénale : le mécanisme de stimulation des parathyroïdes dans l'insuffisance rénale est encore mal connue : trouble du métabolisme de la vitamine D, diminution de l'absorption digestive du Ca, hyperphosphorémie.

Mais certains facteurs semblent intervenir dans cette stimulation comme la résistance à la vitamine D, l'hyperphosphorémie, qui abaisse la calcémie, et qui est due à la réduction de la filtration glomérulaire qui à son tour réduit l'élimination urinaire du phosphore, L'hypocalcémie qui en résulte stimule les parathyroïdes.

L'hémodialyse : chez le malade dialysé, la composition du bain intervient sur l'équilibre phosphocalcique. Les lésions osseuses sont plus fréquentes chez les sujets dont le bain de dialyse est pauvre en calcium. Le taux de parathormone plasmatique est, dans ce cas, plus élevé que chez les malades dialysés avec un bain riche en calcium. La teneur en phosphate du bain intervient, elle aussi, mais en sens inverse.

3) Hyperparathyroïdie tertiaire : due à un épuisement du mécanisme régulateur de la fonction parathyroïdienne du fait d'une hypocalcémie chronique et prolongée, ou parfois d'une transformation néoplasique ou adénomateuse du tissu hyperplasique. Elle n'est pas exceptionnelle, DENT la trouve dans 6 % des hyperparathyroïdies.

II - Les hypercalcémies des cancers des os à forme ostéolytique et du syndrome paranéoplasique.

Les hypercalcémies de la pathologie cancéreuse occupent la première place dans les étiologies de l'hypercalcémie RYCKEWART (1973) la trouve dans 49 % des cas, LAFFERTY (66) la trouve dans 70 % et 44 % des cas pour VIGNON. (1971).

L'hypercalcémie est retrouvée dans 10-20 % des cancers avec métastases osseuses. Le cancer primitif se situe au niveau des seins, des poumons, des reins, de la prostate et de la thyroïde, ou dans l'estomac. Le cancer du sein occupe la première place, RYCKEWART le trouve dans 24,5 % des cas, 21 % pour JESSIMAN et 18 % pour WOULDARD, et après viennent les cancers primitifs du poumon avec une fréquence de 8 % pour RYCKEWAERT (1973) puis viennent les autres localisations. Mais RYCKEWART n'estime pas que l'hypercalcémie soit plus fréquente dans les cancers du sein que dans les autres, du moins avant le traitement hormonal (dans 11 cas de cancer du sein RYCKEWART retrouve 3 cas où l'hypercalcémie succède à une tentative d'hormonothérapie).

L'hypercalcémie dans ce cadre résulte de la libération accrue du phosphore et du calcium au niveau de l'os par ostéolyse.

La destruction d'un gramme d'os libère 100 mg de Ca. Cet excès de Ca est éliminé au début par le rein, d'où l'hypercalciurie mais l'augmentation massive de la calcémie déborde les possibilités d'élimination rénale.

D'autre part, les constatations des cas d'hypercalcémie au cours de certains cancers sans métastases osseuses radiologiquement visibles, et même absente à l'autopsie, suggèrent la présence d'une tumeur sécrétrice d'une substance analogue ou identique à la parathormone (pseudo hyperparathyroïdie, substance PH "LIKE"). C'est le problème des syndromes para-néoplasiques.

Le cancer peut être connu, ou alors c'est l'hypercalcémie qui amène à la recherche des signes osseux et une localisation tumorale primitive éventuelle.

Les signes cliniques n'ont rien de spécifiques et sont en rapport

de la localisation primitive du cancer, lorsque la métastase se manifeste cliniquement il peut s'agir :

- de douleurs osseuses diffuses et variables, ou des névralgies par compression des troncs nerveux,
- des tuméfactions quand il y a atteinte des os plats ;
- des fractures spontanées des vertèbres, des côtes, du fémur ou humérus.

Les signes radiologiques : sont de différents ordres : os d'aspect gommé, effacé sur une zone à limite nette ou irrégulière à contour flou ; ou des images de disparition du dessin osseux (vertèbre borgne).

Les signes biologiques : on note surtout une élévation des phosphatases alcalines dans 35 % des cas, une vitesse de sédimentation très accélérée, la phosphorémie est normale ou élevée.

La formule et numération globulaire indique une anémie, une granulopénie, une thrombocytopénie dues à une extension à la moelle humatopaïétique des lésions. La calcémie a des valeurs souvent très élevées de l'ordre de 110-120 130 mg/l et son apparition, lors de l'évolution d'un cancer est un signe de mauvais pronostic car elle témoigne d'une part d'une évolutivité marquée du cancer, et d'autre part, elle a sa propre gravité en exposant le malade à l'insuffisance rénale et aux autres complications de l'hypercalcémie.

L'hypercalcémie du syndrome paranéoplasique concomitante a des cancers sans métastases osseuses et sans aucune localisation osseuse, est due à une tumeur sécrétrice d'une substance "parathormone LIKE", l'intégrité du squelette étant vérifiée à l'examen radiologique et à l'autopsie.

En 1956, CONNOR rapporte deux cas de cancer bronchique sécrétant. Le tableau clinique réalisait une pseudo hyperparathyroïdie, dans un de ces deux cas la tumeur récidiva et la calcémie s'éleva à nouveau et ne retombe qu'au moment de la mort et à l'autopsie, on constate que la tumeur présentait des signes de nécrose.

En 1964, TASHJIAN et Coll ont mis en évidence dans 6 des 12 tumeurs analysées, un antigène se comportant comme la parathormone dans les réactions immunologiques avec le sérum anti-parathormone du boeuf. Cette substance a été retrouvée dans trois cancers du rein, un du pancréas, un des bronches et un cancer colique. Les extraits de tissus normaux ou de tumeurs ne s'accompagnant pas d'hypercalcémie donnent des résultats négatifs.

Actuellement, le dosage de "parathormone Like" est pratiqué dans des Laboratoires spécialisés aux Etats Unis et son existence n'est plus controversée.

Pour RYCKWAERT (1973) il faut certaines conditions pour parler d'un syndrome paranéoplasique :

- soit l'absence de lésions osseuses radiologiques et anatomiques à l'autopsie, avec l'absence d'adenome parathyroïdien en cas d'intervention ou d'autopsie ;
- soit la réduction nette de la calcémie après exérise ou irradiation de la tumeur ;
- soit l'identification de la substance parathormone Like par la radio-immunologie.

C'est un syndrome très rare, peu des cas en sont rapportés. Les cancers en cause sont les cancers bronchiques et reinaux, en première place, puis les cancers de l'ovaire, de l'utérus, de la vessie, du pancréas, du foie, du colon, du vulve, du cou, de l'oesophage, les lymphosarcome, du pénis et Hodgkin fibroblastome.

Les signes cliniques : comportent une hypercalcémie, en général, chez un vieillard après la soixantaine, apparaît après un épisode d'amaigrissement et d'altération de l'état général avec des signes neuro-musculaires.

Les signes biologiques : calcémie très fortement élevée, à 140 mg/l dans 70 % des cas. La phosphorémie légèrement abaisse dans 80 % des cas, les phosphaturies sont en général élevées. Le traitement par les corticostéroïdes fait baisser la calcémie dans une huitaine de jours dans 20 % des cas.

III - Les Hypercalcémies des myélomes

Les myélomes occupent la deuxième place par ordre de fréquence, dans l'étiologie des hypercalcémies. LARCAN (1967) aussi leur donne cette place.

PARLIER et LICHTWITZ (1964) décrivent quatre variétés de syndrome calcique dans les myélomes.

- hypercalcémie et hypercalciurie 36 %
- hypercalcémie et calciurie normale 16 %
- calcémie normale et calciurie normale 18 %
- calcémie basse et calciurie normale 30 %.

Notons que la calcémie est indépendante du taux des protides sanguins et de l'importance des lésions osseuses mais elle est presque exclusivement en rapport avec l'insuffisance rénale (HENRARD 1971) qui est elle-même due à l'hypercalcémie (LICHTWITZ 64).

a) l'hypercalcémie de la maladie de KAHLER

L'hypercalcémie est un accident évolutif fréquent au cours de la maladie de KAHLER : elle s'observe dans 20-30 % des cas de myélome multiple, cet incident est assez proche de celle rencontrée au cours des cancers secondaires des os à forme ostéolytique, où l'hypercalcémie apparaît pour certains dans 15 % des cas. L'hypercalcémie peut atteindre des chiffres très élevés (220 mg/l) dans un cas cité par HENARD 1971).

La maladie de KAHLER s'exprime sur le plan clinique par des douleurs osseuses avec altération de l'état général, plus rarement par la présence des adénopathies sans grande valeur, et parfois une légère hépatomégalie.

La radiologie fournit des éléments très précieux pour le diagnostic, au niveau du squelette on peut découvrir des images caractéristiques : c'est le cas des lacunes myélomateuses : zone de clarté, à limite nette, à "l'emporte pièce", arrondies ou ovaléaires de quelques millimètres à quelques centimètres de taille, sans condensation ou réaction périphérique périostée. Il peut s'agir de quelques images lacunaires, plus ou moins éloi-

gnées sur un segment squelettique, ou sur la totalité du squelette. Leurs sièges sont variables, surtout sur le crâne, puis les côtes, le sternum, le rachis, le bassin et au niveau des extrémités des os des membres.

D'autres aspects radiologiques peuvent être rencontrés : déminéralisation diffuse du squelette, ou des images pseudo-tumorales réalisant des soufflures ou des fractures pathologiques surtout des côtes et de la clavicule.

Sur le plan biologique, la maladie de KAHLER se traduit par :

- une V.S. très accélérée : 155 à la première heure dans un cas de MANIGAND (1969),
- une élévation des protides du sang,
- l'électrophorèse présente un pic dans la zone des gamma-globulines et l'immunoélectrophorèse, décèle la production accrue et homogène d'un type d'immunoglobuline (IgG, IgA ou plus rarement IgD) ou seulement, des chaînes légères (protéine de BENGE JONES).

- La médullogramme montre une prolifération plasmocytaire importante qui peut atteindre 90 % des éléments granuleux,

- la formule numération montre une anémie normochrome et normocytaire, une leucocytose et rarement apparaît quelques plasmocytes (à la phase terminale).

L'évolution de la maladie de KAHLER est très sombre, de nombreuses complications vont surajouter :

- une infiltration plasmocytaire du foie, de la rate et des ganglions lymphatiques créant des adénopathies avec hépatosphénomégalie, généralement modérées,

- des complications neurologiques assez fréquentes : syndrome de compression médullaire et syndrome de la queue de cheval, manifestations nerveuses périphériques, manifestations cérébrales,

- complications rénales : une néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec insuffisance rénale chronique que l'hypercalcémie vient aggraver en ajoutant des lésions rénales propres à elle,

Une amylose est fréquente et de topographie généralement cutanéomuqueuse, cardio-vasculaire, digestive, articulaire, neuromusculaire.

b) Les autres hémopathies et l'hypercalcémie

Elles sont beaucoup plus rarement responsables d'une hypercalcémie.

1) dans les leucémies, où la calcémie est dosée, celle-ci est élevée dans 2,5 % des cas (3 cas sur 123 pour HENRAD 1971).

L'hypercalcémie révélatrice peut précéder l'apparition des signes radiologiques osseux. L'augmentation de la calcémie peut être liée à une hyperrésorption osseuse (hyperphosphorémie associée, à une substance à activité parathormone (dans ce cas on observe une hypophosphorémie). Les corticoïdes ont parfois une action favorable.

2) dans le lymphome malin, l'hypercalcémie a pu être notée.

IV - Les hypercalcémies dans la sarcoïdose de B.B.S.

L'hypercalcémie a été retrouvée en coexistence avec la sarcoïdose, par HARREL et FISHER en 1939, et depuis elle a été rencontrée avec une fréquence croissante, et probablement trouvée au moins dans 5 % des cas pour LONGCOPE et FREIMAN en 1952 ; BOUR (1970) lui attribue une fréquence de 2% des cas d'hypercalcémie. HENRAD (1971) trouve une hypercalcémie dans 10-40% des cas de sarcoïdose. Sans traitement l'hypercalcémie peut donner des nephrocalcinoses qui constituent la cause la plus commune des insuffisances rénales dans la sarcoïdose. Les troubles du métabolisme phosphocalcique dans cette maladie ressemblent aux troubles métaboliques de l'intoxication par la vitamine D, puisque dans les deux cas, il s'agit d'une hyperabsorption du calcium intestinal ; mais cette augmentation de réabsorption digestive du Ca est réversible, dans ce cas par les corticostéroïdes. Biologiquement, on note une diminution du calcium fécal, une calciurie augmentée.

ANDERSON et HENNEMAN (56) pensaient que ces troubles dans la maladie B.B.S. pouvaient être dus à une hypersensibilité à la vitamine D ; en effet, l'injection de vitamine D provoque une diminution anormale du Ca fécal, par augmentation anormale de l'absorption intestinale du Ca.

ELLMAN et PARFFIT (1960) rapportent un cas avec un tableau biologique ressemblant à l'hyperparathyroïdie primaire.

Le tableau clinique de l'hypercalcémie, lorsqu'il se manifeste est associé aux signes propres de la maladie de B.B.S. qui, selon la localisation, va se traduire par des signes cutanés (papules, nodules, placards rougeâtres), oculaires (irridocyclite), pulmonaire, réticulo-endothéliaux (adénopathie, splénomégalie, hépatomégalie), les signes osseux sont le plus souvent des lésions osseuses localisées par lésions granulomateuses du squelette, beaucoup plus rarement une déminéralisation diffuse.

V - Hypercalcémie des intoxications par la vitamine D

Chez l'enfant plus souvent que chez l'adulte, on peut observer des états d'hypercalcémie où intervient la vitamine D.

- métabolisme et mode d'action de la vitamine D

La vitamine D a une structure stérolique, elle se présente sous deux formes chimiques : l'ergocalciférol ou vitamine D2 qui est un produit de synthèse et le cholécalciférol ou vitamine D3 qui est la vitamine naturelle de l'homme. On obtient par synthèse un autre corps l'A.T.I.O. ou déhydrotochystérol qui possède également une activité vitaminique chez l'homme.

Le cholécalciférol est une vitamine apportée par l'alimentation, mais à dose très insuffisante pour couvrir les besoins quotidiens qui sont de 50 à 200 unités chez l'adulte. 1 mg de la vitamine représente 40 000 unités. Mais on peut considérer que le cholécalciférol est une hormone fabriquée par la peau sous l'effet d'une photo-synthèse. C'est la source naturelle la plus importante de vitamine D3.

Pour être efficace, le cholécalciférol d'origine exogène doit être absorbé par l'intestin ; le cholécalciférol exogène absorbé et le cholécalciférol endogène doivent être transportés, stockés, activés pour être utilisés.

Le transport plasmatique du cholécalciférol se fait sur une protéine

spécifique qui est une alpha 2 globulines. Le stockage a lieu principalement dans le foie, le tissu osseux, la muqueuse intestinale et surtout le plasma au niveau de l'albumine. L'activation du cholécalciférol est probablement hépatique ; il existe certainement plusieurs dérivés actifs : le plus important déjà isolé, synthétisé et utilisé en thérapeutique est un dérivé polaire 25 - hydroxylé : le 25-OH- cholécalciférol. Les organes cibles du 25-OH cholécalciférol sont le tissu osseux où il provoque une libération du Ca et la muqueuse intestinale où il favorise l'absorption du Ca. Ces deux effets concourent à entraîner une élévation de la concentration du Ca plasmatique. A l'échelon cellulaire, le 25-OH cholécalciférol se concentre au niveau du noyau cellulaire (membrane ou chromatine). Il semble agir par un messenger intermédiaire : l'A.M.P. cyclique par activation de l'adenyl-cyclase comme la plupart des hormones. Il est nécessaire à la synthèse de protéines spécifiques permettant le transport du Ca à travers les membranes biologiques et les cellules. Cette synthèse est bloquée par l'actinomycine. Une telle protéine a été isolée par WASERMAN (66) au niveau de l'intestin grêle. Enfin, la durée de vie du 25-OH cholécalciférol est brève et il est détruit presque totalement en une journée.

Nous avons rapporté ces faits pour mieux comprendre les intoxications par la vitamine D. Certains sont secondaires à l'administration des doses excessives de cholécalciférol ou d'AT10. L'effet sur l'hyperabsorption intestinale de calcium est d'autant plus net que le régime alimentaire apporte plus de Ca ; l'effet ostéolytique sur le squelette est d'autant plus intense que la dose est plus élevée. Les deux phénomènes peuvent entraîner une hypercalcémie. Un fait important est qu'à dose physiologique la vitamine D diminue la calciurie, mais qu'à doses excessives, elle l'augmente et ceci bien avant de créer une hypercalcémie. Dans le dépistage de l'intoxication par la vitamine D, la surveillance de la calciurie est plus sensible que celle de la calcémie.

Dans certains cas, les doses de vitamine D ayant déclenché une hypercalciurie et une hypercalcémie sont modérées. On parle d'hypersensibilité à la vitamine D. Plusieurs facteurs étiologiques sont maintenant reconnus être responsables de cette hypersensibilité : celle-ci provoque une anomalie de la destruction de la vitamine ou une sensibilité exagérée des récepteurs.

Enfin, dans une maladie de l'enfant : l'hypercalcémie idiopathique avec faciès particulier, il semble qu'il existe une anomalie familiale de dégradation des stérols et peut-être de ceux qui ont une activité vitamini-que.

L'intoxication à la vitamine D peut se voir quelle que soit la nature de la vitamine D utilisée, elle est favorisée par certain facteur pré-disposant : affections : myxoedème, hypercalcémie chronique idiopathie bénigne, dysostose), certaine situation (immobilisation, exposition solaire importante, apport excessif de calcium) s'accompagnent d'une hypersensibilité à la vitamine D ou d'une augmentation de l'activité vitamine D du sérum. Il existe, en outre, une sensibilité individuelle rendant mal aisée la fixation des doses toxiques : 1 mg/j (40 000 U.I.) ou 30 mg en quelques semaines sont des doses dangereuses.

La symptomatologie est celle des hypercalcémies : soif vive, diurèse excessive, absence d'appétit, vomissement et constipation, fièvre, pâleur, somnolence, céphalée, douleurs abdominales, arrêt de croissance en taille et amaigrissement sont habituels.

L'hypertension artérielle est fréquente. L'examen radiologique met en évidence une déminéralisation squelettique ou des bandes métaphysaires opaques parfois des calcifications métastatiques en particulier au niveau des artères, exceptionnellement une nephrocalcinose.

L'atteinte rénale se traduit par la protéinurie, la leucocyturie, l'hyperazotémie, la perte du pouvoir de concentration et parfois l'hyper-amino-acidurie. Le Ph urinaire est acide, la chlorémie abaissée et une tendance à l'alcalose n'est pas rare.

La calcémie est élevée, la phosphatémie l'est souvent du fait de l'atteinte rénale, la calciurie est augmentée ou normale, la citratémie et la citraturie sont très élevées. On peut observer des hypernatrémies avec hypokaliémie.

L'évolution est variable. Si l'intoxication continue, l'insuffisance rénale progresse, la cachexie apparaît, la mort peut survenir par urémie,

accident coronarien ou complication cérébrale de l'hypertension artérielle. Si l'intoxication cesse, les signes anormaux disparaissent et s'améliorent le plus souvent ; ils persistent pendant un certain temps une hypersensibilité à la vitamine D.

ROYER (1970) a montré chez le rat parathyroïdectomisé que l'intoxication par des doses massives de vitamine D entraînait des calcifications artérielles et rénales en dehors de toute hypercalcémie, d'où une action toxique locale de la vitamine D à haute dose.

Notons enfin qu'un certain nombre de maladies s'accompagnent d'une hypercalcémie qui serait due à une hypersensibilité à la vitamine D, c'est le cas de pneumopathie interstitielle à pneumocystis carinii (ROYER 1970) du nouveau né, l'hypercalcémie idiopathique avec faciès particulier (syndrome de Faconischlesinger) où l'hypersensibilité à la vitamine D est due à une anomalie familiale de dégradation. Aussi, on retrouve cette hypersensibilité à la vitamine D au cours de la maladie d'Addison, de l'hyperplasie virilisante des surrénales. Dans le surrénalectomie pour maladie de Cushing. L'hypersensibilité à la vitamine D serait, semble-t-il due à la carence en cortisone, puissant antagoniste de cette vitamine.

VI - Hypercalcémie par apport excessif de calcium

C'est le cadre du syndrome de BURNETT ou syndrome des buveurs de lait.

Les troubles rénaux observés dans ces conditions revêtent diverses intensités, allant des accidents aigus graves à des manifestations chroniques souvent trompeuses, lorsque la prise des boissons ou des médications est méconnue du médecin.

Cette maladie est due à l'abus des alcalins :

-médication anti ulcéreuse (la cure de Sippy aux U.S.A. : régime à base de lait exclusivement, des aspirations gastriques répétées et administration de carbonate de soude et de bicarbonate de calcium et de magnésie.

- ingestion de la part du malade, de son propre chef, pour des troubles digestifs et pour "faciliter la digestion" des préparations calciques et anti-acides, pendant de longues périodes.

L'attention est attirée par l'apparition de nausées, anorexie et asthénie intense. Il peut aussi s'agir de lithiase rénale, de manifestations articulaires : calcification para-articulaire réalisant la forme "pseudo-goutteuse" du syndrome, d'hypertension artérielle.

Sur le plan biologique ce syndrome est accompagné par une hypercalcémie avec une calciurie normale, un état d'alcalose avec une réserve alcaline élevée. La phosphorémie est normale et aussi les phosphatases alcalines.

D'autre part, les signes rénaux de l'insuffisance rénale qui complique le syndrome de BURNETT se caractérise par une urémie élevée avec alcalose. Ce dernier peut survenir sous formes d'accident aigu et on note aussi un taux élevé des bicarbonates plasmatiques.

Des calcifications métastatiques sont fréquemment rencontrées au cours de ce syndrome. Les calcifications rénales sont constantes, des néphrocalcinoses ont été constatées dans toutes les observations ayant donné lieu à une étude histologique (LAGRUE 1970), des calcifications métastatiques sont fréquemment constatées au niveau des parois artérielles surtout au niveau de l'aorte thoracique et abdominale, et aussi au niveau du corné oculaire, rarement on observe des calcifications sous cutanées, pulmonaires, le faux du cerveau, les muscles et les tympans.

En général, il n'y a pas de lésions osseuses visibles radiologiquement.

L'évolution, en général, si la maladie est reconnue suffisamment tôt est favorable, l'arrêt des apports alcalins et calciques est suivi d'une amélioration rapide de l'état du sujet, d'une correction de l'hypercalcémie, d'une baisse progressive de l'azotémie et d'une disparition des calcifications métastatiques. Une telle évolution favorable n'a été observée que dans près de la moitié des cas rapportés (LAGRUE 1970) Lorsque le diagnostic est trop tardif, des lésions rénales irréversibles s'installent et l'arrêt des médicaments et de l'apport calcique permet d'obtenir une baisse de la cal-

cémie, une atténuation des calcifications métastatiques, mais l'insuffisance rénale continue son évolution et le malade meurt dans un tableau d'insuffisance rénale chronique, le plus souvent sans hypertension.

Notons enfin que le diagnostic de cette maladie est parfois difficile surtout avec l'hyperparathyroïdie ; en effet, l'insuffisance rénale va réduire la calciurie et élever la phosphorémie simulant un tableau biologique de l'hyperparathyroïdie ; d'autant plus que l'hyperparathyroïdie s'accompagne souvent par un syndrome ulcéreux gastro-duodénal qui peut être à l'origine d'un abus des préparations alcalines et calciques. L'élément qui doit attirer l'attention pour faire la part de l'hyperparathyroïdie et du syndrome de BURNETT c'est l'alcalose qui accompagne ce dernier et qui cède la place à une acidose dans l'hyperparathyroïdie.

VII - Les hypercalcémies par hyperostéolyse

- La maladie de PAGET

Elle se caractérise par des lésions d'hyperostéolyse et une hyperaccrétion simultanée. Elle s'accompagne d'images radiologiques facilement reconnaissables. Du point de vue biologique, on note une élévation importante des phosphatases alcalines, une calciurie assez fréquemment élevée, une calcémie modérément élevée mais elle n'est pas constante.

- hypercalcémie par immobilisation prolongée

On note des états d'hypercalcémie dans les cas d'immobilisation prolongée pour des fractures ou au cours de paralysie (poliomyélite) surtout chez l'enfant, le stase sanguin pourrait être à l'origine de la déminéralisation osseuse. Chez l'adulte, elle peut aggraver un autre trouble du métabolisme phospho-calcique (PAGET par exemple).

- l'hypercalcémie au cours de l'hyperthyroïdie

Il n'est pas exceptionnel de noter une hypercalcémie dans les états d'hyperthyroïdie (thyrotoxicose) ou au cours d'un surdosage en extrait thyroïdien. Dans la thyrotoxicose il y a augmentation dans la résorption osseuse avec augmentation du calcium fécal et urinaire sans lésion osseuse et

sans anomalie rénale. Cette hypercalcémie serait due à la rapidité accrue du renouvellement calcique (GOLDSMITH 66).

VIII - Hypercalcémie des thyroïdectomisées

Une réduction de la sécrétion de la calcitonine chez les sujets thyroïdectomisés, crée chez eux un état de prédisposition à présenter des accidents d'hypervitaminose D en cas d'administration de celle là (thyroïdectomisé qui présente un état d'hypoparathyroïde post opératoire. En 1970 KLOTZ, 6 cas). Mais le syndrome hypercalcémique reste latent en l'absence d'un tel traitement.

IX - L'hypercalcémie des diurétiques

C'est une autre cause d'hypercalcémie iatrogène induite par les diurétiques thiazidiques. C'est une étiologie assez rare mais classiquement admise, elle serait due à la diminution de la calciurie. RYCKEWART (73) dans une série de 45 cas d'hypercalcémie, en rapporte un. HEEDMAN et STRENGTH (73), dans une série de 90 cas d'hypercalcémie rapportent 14 cas étant dus à l'administration des thiazides, 3 à l'injection intra-veineuse de calcium, 1 cas au calciférol.

X - Les hypercalcémies de l'enfant et du nourrisson

Ce chapitre tire son intérêt à ce que à côté des signes et des atteints retrouvés chez l'adulte au cours du syndrome d'hypercalcémie, s'ajoutent chez l'enfant un arrêt de croissance en poids et en taille, une hypotonie musculaire, et parfois un net retard du développement psycho-moteur et un retard mental comme séquelles. L'hypercalcémie aiguë peut réaliser un tableau d'une gravité extrême avec deshydratation aiguë, collapsus, coma et anurie.

Les principales maladies en cause sont l'adiponécrose sous cutanée et la pneumopathie à pneumocystis, l'hypervitaminose D, l'hypophosphatasie, l'hyperparathyroïdie, le myxoedème infantile et l'hypercalcémie idiopathique, nous allons reprendre ces causes en les regroupant selon leur étiologie:

- affections du squelette primitives ou secondaires

= la dysostose métaphysaire précoce maladie de MUYCK - JANSEN) qui donne lieu à un nanisme avec anomalie osseuse de type rachitique et augmentation de l'activité vitamine D du sérum.

= les immobilisations prolongées lors des plâtres pelvicu-ropédieux ou lors d'affections neurologiques qui peuvent être responsables d'hypercalcémie aiguë surtout chez les enfants ayant une hypersensibilité à la vitamine D.

= Les localisations osseuses des hémopathies malignes Hodgkin, leucose, et des sympathoblastomes.

- affections endocriniennes des formes familiales d'hyperparathyroïdie ont été décrites chez le nouveau né. Il s'agit le plus souvent d'adénomateux pluriglandulaire.

= le myxoedème infantile peut donner lieu à une hypercalcémie avec calciurie normale ou augmentée, absorption intestinale du Ca augmentée, bilan calcique positif. La perfusion calcique est mal tolérée et peut déclencher une hypercalcémie sévère. Du point de vue radiologique, on peut observer des opacités du squelette localisées ou généralisées aboutissant à une ostéoporose, il peut s'y associer une nyphrocalcinose. Deux ordres de troubles sont responsables de ces manifestations : d'une part un ralentissement des échanges calciques squelettiques du fait du ralentissement circulatoire ; l'accrétion est moins diminuée que la résorption (rarefaction des ostéoclastes). D'autre part, l'action vitaminique D du sérum est augmentée par ralentissement du catabolisme des stéroïdes.

Le traitement par les extraits thyroïdiens est dangereux car il peut provoquer une hypercalcémie, d'où la nécessité de donner un régime pauvre en Ca avant de commencer très prudemment ce traitement.

- affections métaboliques

= l'hypophosphatasie est une affection héréditaire se transmettant selon un mode autosomique récessif caractérisé par une minéralisation

anormale du tissu osseux pouvant exister in-utéro, le taux très bas de phosphatases alcalines, l'excrétion urinaire exagérée de phospho-éthylamine.

La forme précoce néonatale se traduit par de graves troubles de la croissance, une irritabilité, de la fièvre, des accès de constipation, de vomissements, quelquesfois des convulsions. Radiologiquement, on peut observer un crâne mal ossifié, des chapelets costaux, des bourrelets épiphysaires, des destructions métaphysaires avec parfois fractures. Biologiquement, outre l'hypercalcémie, la phosphorémie est normale, les phosphatases plasmatiques sont abaissées. L'insuffisance rénale avec hypertension est fréquente. L'évolution est mortelle dans 60 % des cas.

La forme tardive se manifeste après 6 mois par une craniosténose précoce, un genu valgum, une chute précoce de la première dentition.

L'insuffisance rénale apparaît souvent mais l'évolution est habituellement favorable, les anomalies osseuses disparaissent mais des formations des os longs persistent.

La cortisone constitue le traitement en inhibant l'absorption intestinale du Ca et l'ostéogénèse anormale. La vitamine D aggrave les lésions et elle est contre indiquée.

= hypercalcémie idiopathique

C'est une affection congénitale pouvant s'observer (la moitié des cas) chez les enfants de la même fratrie.

On en décrit deux formes :

- la forme grave : décrite par SEZE et RYCKEWART en 1954 se manifeste par des troubles morphologiques. A la microcephalie s'associe un faciès particulier (faciès d'elfe) avec front olympien fuyant, gros yeux écartés, épicanthus, aplatissement de la racine du nez qui est retroussé, grande bouche aux lèvres évasées, rétrognathisme, oreilles larges. En outre, existe un arrêt staturopondéral, un retard du développement psycho-moteur, un souffle systolique complète le tableau clinique de cette forme (maladie de FANCONIS LESSINGER) (10 cas en 1956)

Sur le plan clinique, nous retrouverons les signes de l'hypercalcémie : anorexie, polydipsie polyurie, constipation.

Radiologiquement, il existe une ostéosclérose généralisée du squelette plus marquée au niveau des épiphyses fertiles, du frontal, de la base du crâne. Le canal médullaire des os longs est rétréci. Une néphrocalcinose est parfois visible radiologiquement.

Biologiquement, la calcémie est entre 110-180 mg/l, la calciurie est normale. La citrémie et la citraturie sont très abaissées. Une hypercholestérolémie et une augmentation du taux de vitamine A dans le sang peuvent être notées. De même l'activité vitaminique D du plasma mesurée par la technique biologique est augmentée au cours des 18 premiers mois. Il existe des signes d'insuffisance rénale.

Evolution : elle peut être mortelle par insuffisance rénale avec néphrocalcinose, atrophie tubulaire, fibrose interstitielle, et hyalinisation plus ou moins complète de certains glomérules. Le plus souvent, la survie est possible, la calcémie revient à la normale, il persiste une sensibilité anormale à la vitamine D et des séquelles : retard mental, instabilité psychomotrice. Le pronostic reste dominé par l'insuffisance rénale et de sténose aortique supra-avalvulaire.

La cause et le mécanisme de l'affection sont inconnus. Il semble exister une anomalie congénitale du métabolisme des stéroïdes.

- la forme bénigne (maladie de LIGHTWOOD et PAYNE) connue depuis 1952, peut s'observer chez des enfants de la même fratrie, voir chez des jumeaux (MILHAUD 1966).

Elle apparaît vers 3 à 7 mois chez les nourissons allaités artificiellement et recevant la vitamine D. Elle se caractérise par un arrêt de la croissance avec anorexie, constipation, polydipsie, hypotonie musculaire. Radiologiquement, existe une légère densification des os de la base du crâne et des métaphyses des os longs. Calcémie et calciurie sont augmentés. L'urémie est parfois élevée avec leucocyturie, bactériurie.

Il existe une hypersensibilité a la vitamine D que la dose soit normale ou un peu élevée. Il est possible qu'il existe une substance endogène à activité vitaminique D (HENRAD 1970) ou qu'il y a un défaut d'inactivation du foie, de la vitamine D ou enfin qu'il y ait un trouble primitif de l'homéostasie contrôlant l'absorption intestinale du Ca, car l'activité vitaminique D du sérum n'est pas toujours augmentée.

Pour terminer avec l'étiologie de l'hypercalcémie nous allons reproduire le tableau de la fréquence de chaque étiologie dans la genèse de l'hypercalcémie.

I - Hyperostéolyse	Fréquence	II - Hyperabsorption intestinale.	Fréquence
1) Hyperparathyroïdie primaire : adome, cancer hyperparathyroïdie secondaire : hyperplasie ou HPT tertiaire : c-à-d. secondaire autonome.	15 %	hypervitaminose D, par hyperdosage ou hypersensibilité : surcharge en AT10, sarcoïdose de B.B.S	5 % 2 %
2) Affection néoplasique		<u>Formes particulières de l'enfant</u> :- hypercalcémie idiopathique sous trois formes :	
a) hémopathie maligne à localisation osseuse : essentiellement lymphome, myclome, synganglioblastome, leucose.	60 %	- bénigne de LIGHTWOOD et PAYEN, sévère de FALONI et SCHLESIGER, grave de GARCIA avec sténose aortique supra valvulaire.	
b) tumeur non osseuse par métastase ostéolytique étendues, en tête cancer du sein 75 % puis poumon et bronche, puis cancer du rein		- cytotéatonecrose ou adéonécrose sous cutanée - pneumonie à pneumocyste carrénié.	
c) tumeur non osseuse, non métastatique, elle représente 20 % des hypercalcémies par tumeurs. Ce sont les syndromes paranéoplasiques.		- maladie de langue bleue avec indicanurie.	2 %
3) Maladie de Paget		<u>III - Par excès d'apport</u>	
4) hyperthyroïdie thyrotoxicose, surdosage en extrait thyroïdien.	2 %	syndrome du lait et des alcalins : eau de SIPPY : forme chronique de BURNETT : forme chronique de COPE hémodialyse pour insuffisance rénale.	
5) les immobilisations prolongées avec atrophie osseuse aiguë.		<u>IV - De pathologie complexe</u>	
6) défaut en calcitonine des thyroïdectomisés.		- Addison par tuberculose - Surénalectomie pour CUSHING	
7) Chez l'enfant : hypophosphatasie héréditaire de HUGHESON, dystostose métabolique de MUNK JENSEN.		- sevrage des corticoïdes - périostite généralisée - acromégalie - diarrhéiques	

III - ROLE DE L'ION CALCIUM DANS LA BIOPHYSIOLOGIE DES TISSUS

MUSCULAIRES ET NERVEUX

III - ROLE DE L'ION CALCIUM DANS LA BIOPHYSIOLOGIE DES TISSUS

MUSCULAIRES ET NERVEUX

1) La membrane cellulaire

a) Structure

La membrane cellulaire est constituée d'une couche de lipide bi-moléculaire, revêtue par une couche protéinique, cette membrane est pourvue des pores de 4 Å (angustrome) de diamètre qui traverse la couche lipide, l'épaisseur de la membrane, au niveau de la globule rouge, est de 75 Å (ROBERTSON 1960, DAUSON et DANIELLI 1943).

b) Perméabilité

La perméabilité de la membrane vis à vis des différentes molécules est conditionnée par les dimensions de ces molécules par rapport au diamètre des pores, plus la particule est fine, plus la membrane lui est perméable, et la membrane devient imperméable aux molécules, ou n'importe quelle particule, qui ont un diamètre supérieur à celui des pores membranaires. Ceci définit le "coefficient de perméabilité" de chaque ion ou molécule à travers la membrane cellulaire.

c) Rôle du calcium dans la perméabilité membranaire

Le calcium est indispensable à l'intégrité de la membrane cellulaire. Ainsi, des coupes de foie plongée dans un milieu ne contenant pas de calcium perdent leurs protéines (STREFFER-WILLIAMSON 1965). Ce fait est dû aux liaisons lipidiques que contracte le calcium au niveau de certains sites de la membrane. Quand ces liaisons sont rompues, le calcium quitte ces sites, la membrane devient plus perméable aux différentes substances du milieu extracellulaire, ce qui est à l'origine des phénomènes d'excitation comme nous le verrons plus loin.

d) "La pompe à calcium"

La teneur du milieu intracellulaire en calcium est inférieure à celui du milieu extracellulaire, bien que la membrane soit perméable à l'ion calcium.

Ce qui suggère la présence d'un système qui tend à diminuer la concentration cytoplasmique du calcium ; comme tous les mécanismes de transport actif (contre un gradient de concentration), la pompe à Ca utilise l'énergie présente dans les liaisons phosphorylées riches en énergie (ATP phosphocréatine).

2) Rôle du calcium dans le phénomène d'excitabilité nerveuse.

Avant d'envisager le rôle joué par le calcium dans l'excitabilité nerveuse, il nous semble utile de voir certains mécanismes qui interviennent dans la génèse de l'excitation nerveuse.

a) répartition ionique de part et d'autre de la membrane cellulaire

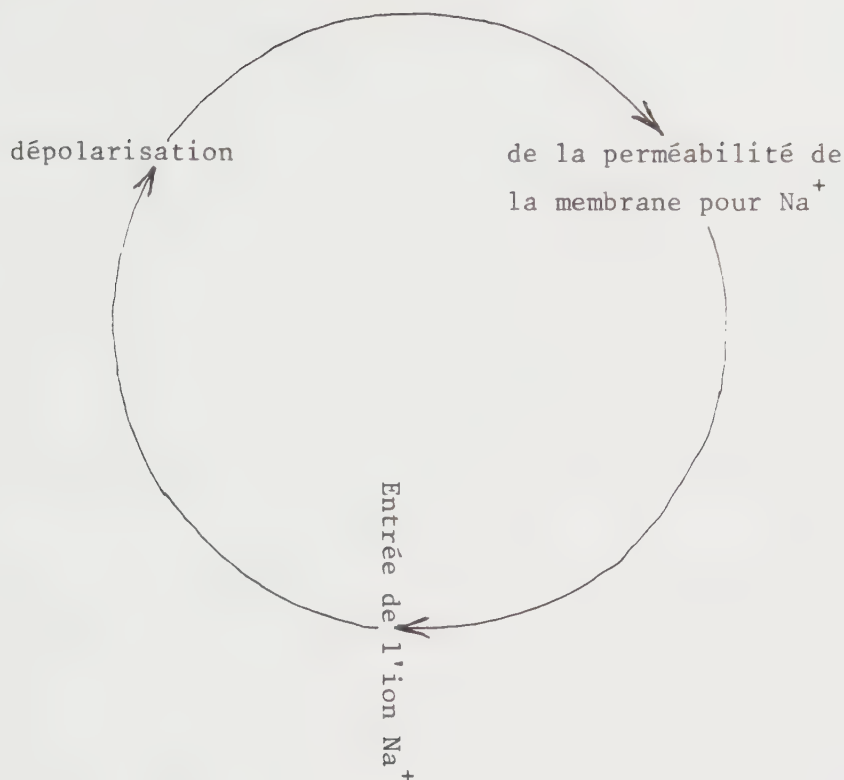
Le milieu extra cellulaire est plus riche que le milieu intra-cellulaire en ion sodium et d'autre part le milieu intra cellulaire contient une concentration en ion potassium plus élevé que le milieu extra-cellulaire. Ce déséquilibre est maintenu à l'état de repos, par un transfert actif et continu de l'ion sodium du milieu intra cellulaire à travers la membrane cellulaire. Ce transfert actif du sodium connu comme "la pompe de sodium" utilise l'énergie qui résulte de la dégradation de l'ATP sous l'action des substances ATPase. Ce transfert, d'autre part, se fait contre un gradient électrochimique (HODGKIN et KEYNES 1957). Des expériences utilisant des inhibiteurs métaboliques de la dégradation de l'ATP, ont montré que ce transfert ne se fait qu'au dépens d'une énergie fournie par cette dégradation (SKOU 1957). Les enzymes ATPase sont localisés et ont été isolés au sein même de la membrane cellulaire (MEDZIHRADSKI 1967, KEPNER et MACEY 1968), d'autre part, l'activité ATPase est activée par l'ion calcium ; la diminution de la teneur en calcium au niveau de la membrane cellulaire empêche cette dégradation et par conséquence la pompe à sodium devient moins efficace et le sodium entre dans le milieu intra cellulaire.

b) Le potentiel de repos

HODGKIN et HOXLEY ont démontré par des expériences d'implantation de micro électrodes à l'intérieur de la cellule qu'à l'état du repos, il existe de part et d'autre de la membrane cellulaire, une différence de potentiel de l'ordre de 70 mv, de telle sorte que l'intérieur de la cellule est négatif par rapport à l'extérieur. Ce potentiel est dû à la tendance à la diffusion des ions K^+ intra cellulaires qui, plus concentrés à l'intérieur de la cellule, ont tendance à en sortir ; ils sont retenus par l'attraction électrique des anions organiques cellulaires ; ce champ électrique est responsable du potentiel de membrane. Le bon fonctionnement de la pompe à Na est bien sûr indispensable pour le maintien du potentiel membranaire.

c) Le potentiel d'action

Le changement de l'état électrique transmembranaire (changement de répartition des charges électriques de part et d'autre de la membrane) résulte d'un échange ionique à travers la membrane, représenté par l'entrée du sodium et la sortie du potassium du milieu intra cellulaire, cet échange est dû au changement temporaire de la perméabilité membranaire pour l'ion sodium (provoqué par l'application du stimulus adéquate). Il y a suspension de l'activité de la pompe à Na. Cette altération temporaire et physiologique, de la perméabilité membranaire, va permettre une augmentation de la concentration du milieu intra cellulaire en ion sodium et une diminution relative de la concentration extra cellulaire du sodium, cet état va rendre l'intérieur de la cellule électriquement positif par rapport au milieu extra cellulaire. Cette augmentation intra cellulaire de la concentration en sodium va se traduire sur le plan électrique par l'enregistrement d'un "potentiel d'action" entre le milieu intra et extra cellulaire. Ce potentiel d'action est dû à la "dépolérisation" de la membrane qui résulte du changement de la répartition des charges électriques de part et d'autre de la membrane et qui va à son tour jouer un rôle propre dans l'augmentation de la perméabilité membranaire pour l'ion sodium.



d) Le seuil d'excitabilité

L'état d'excitabilité est défini par l'enregistrement du potentiel d'action. Mais l'enregistrement de ce potentiel d'action ne se réalise que lorsque le stimulus atteint une certaine intensité qui peut vaincre le potentiel de repos.

Si nous considérons le potentiel d'action d'un axone stimulé par un courant électrique, on s'aperçoit que ce potentiel d'action n'aurait lieu que lorsque l'intensité du courant électrique atteint un seuil bien défini et si on augmente l'intensité du courant électrique la réponse ne change pas, c'est la loi de tout ou rien. Ce seuil de l'excitabilité nerveuse est en fonction de la composition du milieu dans lequel baigne l'axone et varie selon la concentration ionique de ce milieu.

Le retour à l'état du repos est caractérisé par une sortie de l'ion sodium du milieu intra cellulaire vers le milieu extra cellulaire et la restitution de la répartition ionique de la membrane cellulaire, ce qui définit l'état de repolarisation de la membrane.

e) Rôle du calcium dans l'excitabilité nerveuse

FRANKHAUSEN et HODGKIN (57) ont suggéré que l'excitation nerveuse pouvait résulter de la libération du calcium à partir de ses sites de liaison lipidique au niveau de la membrane, en effet, nous savons que la libération du calcium de la membrane cellulaire, puis son passage dans le cytoplasme et de là son transfert vers le milieu extra cellulaire par les mitochondries va augmenter la perméabilité membranaire pour l'ion sodium et potassium et va conditionner l'entrée de l'ion sodium dans le milieu intracellulaire ce qui serait à l'origine de la genèse de la potentiel d'action.

Par contre, le maintien du calcium au niveau de ces sites va activer les enzymes. APTase et déprime la perméabilité de la membrane pour l'ion sodium et potassium et va maintenir le potentiel de repos.

D'autre part, le calcium joue un rôle dans la détermination du seuil de l'excitabilité ; en effet, une concentration élevée du calcium extra cellulaire augmente le seuil de l'excitabilité nerveuse et par contre une diminution de cette concentration entraîne une diminution de ce seuil ; ce fait se vérifie expérimentalement sur des cellules nerveuses qui baignent dans un milieu pauvre en calcium où lorsqu'on ajoute des citrates, qui sont des chelateurs du calcium ionisé, ou l'utilisation des nerfs décalcifiés, par la diminution du seuil de l'excitabilité et la diminution des temps de latence et d'inexcitabilité.

La concentration du calcium extra cellulaire et son pourcentage par rapport au phosphore sont de première importance pour la perméabilité de la membrane, qui à son tour définit l'état de repos ou d'action de la cellule nerveuse. En général, le potentiel du repos, le potentiel d'action et le seuil de l'excitabilité sont conditionnés par le rapport



A ce titre une diminution du taux de calcium avec du magnésium, avec augmentation relative des cations monovalents diminue le seuil de l'excitabilité, de même que la diminution des cations monovalents diminue l'excitabilité.

f) Rôle du calcium dans la transmission de l'influx nerveux

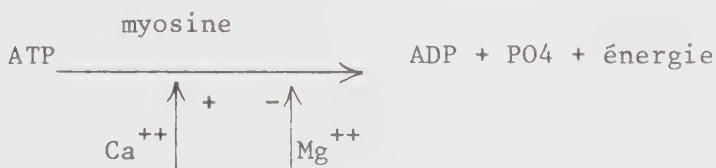
Lorsque l'influx nerveux arrive au niveau de la terminaison de la fibre sympathique post-ganglionnaire, il provoque une entrée de calcium à l'intérieur du cytoplasme et une modification des charges membranaires qui autorisent la noradrénaline à sortir du granule vers le cytoplasme puis dans l'espace synaptique. Là, le récepteur post synoptique abandonne son stade de repos et déclenche un mécanisme réactionnel autorisant la fixation du calcium. Ce mécanisme correspond à une rupture de l'ATP par l'ATPase et le calcium. Les mouvements de l'ion calcium semblent donc être le premier moyens de la transmission synaptique.

3) Le calcium et la contraction musculaire

a) Structure du mécanisme contractile du myofibrille

Le système contractile du myofibrille est formé par un petit nombre de protéine qui se trouve en agrégation ensemble sous forme de filaments. Les deux plus importants protéines qui composent ce système sont l'actine et la myosine qui, par leur inter-action sont à l'origine de la contraction musculaire, d'autres constituants protéiniques accessoires servent à modifier cette inter-action entre la myosine et l'actine.

- propriétés de la myosine : la myosine est un complexe protéinique de poids moléculaire de 500 000 son caractère essentiel est qu'elle a une activité ATPase, par une action enzymatique, elle hydrolyse l'ATP en ADP avec libération des phosphates ioniques. Cette réaction est activée par l'ion calcium et inhibilé par l'ion magnésium :



- Propriétés de l'actine : l'actine a été isolée sous deux formes :

1) G - actine : c'est une molécule plus ou moins globulaire, de poids moléculaire 60 000

2) F - actine : faite d'une protéine fibrillaire qui est un polymère de la G- actine.

Ces deux formes ne présentent aucune activité ATPase.

L'addition en solution de l'actine et de la myosine provoque une augmentation de la viscosité du milieu due à la formation d'un complexe appelé actomyosine.

L'actomyosine présente une activité ATPase, mais contrairement à l'activité ATPase de la myosine, elle est activée par l'ion magnésium. Une préparation pure de l'actomyosine (mélange d'actine purifiée et de myosine purifiée) peut scinder l'ATP en l'absence de l'ion calcium, mais une préparation naturelle de l'actomyosine (complexe actomyosine isolé à partir d'une fibre musculaire) ne peut scinder l'ATP qu'en présence d'une faible concentration de calcium.

L'addition de l'ATP en l'absence de l'ion calcium à une solution d'actomyosine naturelle provoque une diminution de la viscosité du milieu, ce qui suggère que le complexe actine-myosine a été dissocié.

Ces propriétés de l'actomyosine peuvent être observées parallèlement, par l'étude des propriétés des fibres musculaires "glycériné" (traitement de la fibre musculaire par le glycérol) ; en effet, la mise en contact d'une fibre musculaire isolée avec une solution à 50 % de glycérol pendant une semaine provoque une mobilisation accrue des matériels stockés au niveau du sarcoplasme du fibre, et laisse seulement les structures contractils. En l'absence de l'ATP aucune contraction ne peut être obtenue et la fibre musculaire ne peut plus être étirée que sous l'application d'une très grande force extérieure. Cet état est dû à la formation d'une liaison "Linkage" entre l'actine et la myosine et correspond à la formation de l'actomyosine quand on mélange une solution d'actine et de myosine. Si on ajoute à cette liaison de l'ATP en présence du magnésium, la fibre musculaire devient tout de suite extensible. Cette action de l'ATP sur la plasticité du muscle est due à la rupture de cet alliage et correspond à la dissolution de l'actomyosine dans la solution.

Enfin, si on ajoute du calcium à la fibre musculaire, glycérimé, en présence d'ATP et de magnésium, l'ATP est scindé et la fibre musculaire se contracte. Ceci correspond à l'action du calcium qui active la dégradation de l'ATP par l'actomyosine qui produit l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Cette expérience nous montre le rôle indispensable du calcium dans la gènèse de la contraction musculaire.

Cette action du calcium sur l'actomyosine naturelle et sur la fibre musculaire "glycérimé", dépend de la présence de deux protéines accessoires, la tropomyosine et la troponine (EBACHI et ENDO 1968 ; EBACHI, ENDO et OHTSUKI 1969, KATZ 1970).

La troponine est une protéine globulaire de poids moléculaire environ 50 000, elle peut être liée au calcium d'une façon réversible.

La tropomyosine est une protéine fibrillaire de poids moléculaire 70 000 en elle-même elle n'est pas très active. L'addition de la tropomyosine et de la troponine à l'actomyosine "purifié" inhibe son activité ATPase en l'absence du calcium, mais cette inhibition ne se fait pas si l'ion calcium est présent. Cette propriété de troponine et de la tropomyosine sert pour sensibiliser l'activité ATPase de l'actomyosine à la présence de l'ion calcium. Il semble que l'ion calcium se lie avec la troponine pour empêcher la formation du complexe troponine-tropomyosine inhibiteur de l'activité ATPase de l'actomyosine.

b) Rôle du calcium dans l'excitation-contraction couplée du muscle

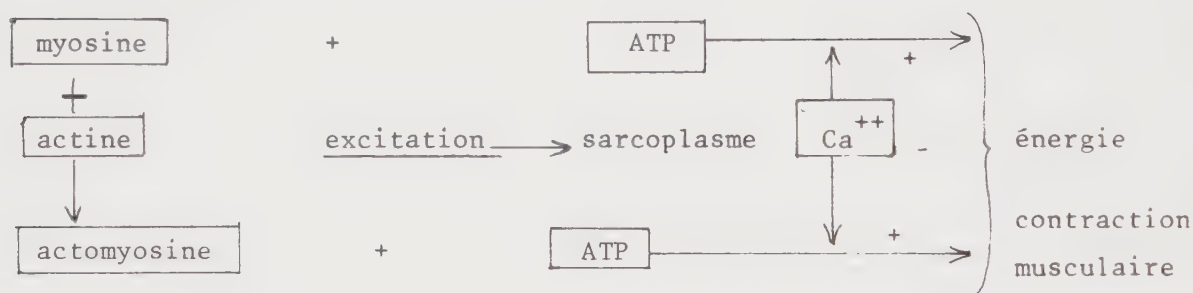
Les phénomènes d'activation (excitation) et contraction sont de nature fondamentalement différente, mais ils sont habituellement couplés.

- l'excitation consiste dans les transferts transmembranaires d'ions (entrée de l'ion sodium et sortie de l'ion potassium comme nous l'avons vu pour la cellule et l'axone nerveux) qui aboutissent à la dépolarisation de la membrane cellulaire.

- la contraction consiste en une augmentation du calcium intracellulaire qui va déclencher la contraction des myofibrilles par activation de l'activité ATPase de l'actomyosine qui fournira l'énergie nécessaire à la contraction.

Au niveau de la fibre musculaire et à l'état de repos, le calcium est stocké dans les vésicules du réticulums sarcoplasmiques. L'arrivée de l'influx nerveux (l'impulsion) au niveau de la plaque motrice provoque la libération ou plutôt chasse le calcium de ses sites de stockage au niveau du réticulum sarcoplasmique et le calcium ionisé ainsi libéré va vers les sites de l'ATPase au niveau des protéines contractils où il active leurs activités ATPase initiant ainsi le processus de la contraction.

La quantité du calcium nécessaire à cette contraction est très infime, la contraction débute en présence d'une quantité de calcium de l'ordre de 10^{-7} M et atteint le maximum avec 10^{-6} M de calcium. La quantité du calcium dans une fibre musculaire est de l'ordre de 10^{-3} moles/kg d'où la conclusion qu'une fraction minime est libérée par l'excitation. La relaxation musculaire a lieu quand le calcium intra cellulaire est rebloqué au niveau des reticulums sarcoplasmiques.



Lieu d'action du calcium dans la contraction musculaire
(excitation - contraction couplées)

c) Rôle du calcium au niveau de la jonction neuro-musculaire

Le calcium intervient directement dans le processus de la sécrétion de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire. Quand l'influx nerveux arrive au niveau de la terminaison présynaptique (neuro-musculaire) le calcium entre dans la terminaison présynaptique et provoque ensuite la libération de l'acétylcholine et à ce moment un potentiel d'action peut être enregistré au niveau du muscle (ECCLES 1964, KATZ et MILEDI 1967, COLOMO et RAHAMINOFF 1968, HUBBARD et coll. 1968).

A l'état de repos, certaine quantité de l'acetylcholine est normalement libérée en l'absence du calcium (quanta) mais en quantités insuffisantes pour activer la plaque musculaire et la plupart de ce transmetteur est libéré après l'arrivée de l'influx nerveux et en présence du calcium qui lui est indispensable. La dépolarisation qui résulte du potentiel d'action présynaptique permet l'entrée du calcium, quand plusieurs ions de calcium arrivent au niveau des sites de sécrétion ils provoquent la libération des transmetteurs (acétylcholine) et permettent d'enregistrer un potentiel d'action au niveau de la plaque motrice.

Le magnésium peut bloquer ce mécanisme en occupant les sites que devrait occuper le calcium. L'augmentation de la concentration du calcium extra cellulaire facilite la transmission neuro-musculaire. Mais quand l'acétylcholine est libéré par les terminaisons motrices-présynaptiques la réduction de la concentration du calcium extra cellulaire augmente l'excitabilité de la plaque motrice en diminuant le seuil de l'excitabilité comme nous l'avons déjà vu.

IV - MANIFESTATIONS CLINIQUES HABITUELLES DE L'HYPERCALCEMIE

IV - MANIFESTATIONS CLINIQUES HABITUELLES DE L'HYPERCALCÉMIE

A côté des signes cliniques de la maladie causale de l'hypercalcémie, cette dernière s'exprime sur le plan clinique par un ensemble des signes qui lui sont propres et qui traduisent l'effet de "l'intoxication par le calcium" sur l'organisme.

Le tableau clinique devrait en être stéréotypé quelle que soit l'étiologie. En fait l'expression clinique en est variable, les manifestations sont polymorphes, parfois bruyantes. Le plus souvent, les signes sont vagues peu évocateurs car non spécifiques, souvent dissociés, voire même absents, en particulier chez l'adulte. Chez l'enfant au contraire, la symptomatologie peut être assez caractéristique. La tolérance à l'hypercalcémie est variable avec les individus. Par ailleurs les affections causales peuvent en masquer les symptômes, comme y insiste J.P. CAMUS pour les cancers, les hémopathies. Les manifestations sont plus liées à la brutalité de l'élévation du calcium sanguin qu'à son intensité. L'hypercalcémie peut s'installer lentement, rester modérée : inférieur à 115 mg/l et être sujette à des brusques aggravations. Bien qu'il n'existe pas de corrélation entre le taux de l'hypercalcémie et la fréquence des signes, un certain nombre d'entre eux sont retrouvés pour une calcémie de 120 mg/l. Le grand syndrome hypercalcémique avec encéphalopathie s'observe habituellement pour un taux supérieur à 150 mg/litre.

De ce fait, on peut croire que c'est la biologie qu'il faut essentiellement pour porter le diagnostic d'hypercalcémie, soit que le dosage du calcium sanguin soit demandé sur des signes de suspicion, soit qu'il y soit procédé d'une façon systématique, ce qui devrait devenir une règle ; comme il en est de l'azotémie ou de la glycémie, ceci donnerait à cette anomalie métabolique, dangereuse pour la vie, sa véritable fréquence alors que sa rareté n'est qu'apparente. La biologie peut apporter un chiffre anormal, alors que le malade ne se plaint d'aucun symptôme

Quand l'hypercalcémie est discrète (106-110 mg/l) elle reste souvent asymptomatique, mais elle l'est rarement quand elle est modérée (111-130 mg/L), en général, toutes les hypercalcémies au-dessus de 130 mg/l ont au moins une manifestation clinique qui fait partie des signes de l'hypercalcémie. (RYCKEWART et LE MAIRE 73).

Ceci dit, nous allons reprendre les signes et leurs aspects cliniques de l'hypercalcémie en étudiant leurs fréquences réparties classiquement en :

- . signes digestifs
- . signes rénaux
- . signes nerveux
- . signes cardiovasculaires
- . et d'autres signes divers.

A) Les signes digestifs de l'hypercalcémie : ils sont rarement absents et consistent :

1) L'anorexie : elle est immuable pour tous les aliments, tenace.

C'est le signe le plus fréquemment rencontré dans les états d'hypercalcémie REYCKEWART et LE MAIRE (73) la trouve dans 42 % des cas et la trouve aussi dans 57 % des cas où la calcémie dépasse 130 mg/l, elle peut être isolée ou accompagnée par d'autres signes digestifs. Elle donne souvent un amaigrissement même quand la maladie causale n'est pas de nature maligne. (35 % des cas).

2) Nausée et vomissement : retrouvés dans 24 % des cas par REYCKEWART et LE MAIRE 73, ils sont souvent associés à une dyspepsie haute.

3) La constipation : due au ralentissement du transit intestinal est un signe fréquent de l'hypercalcémie, elle pourrait être due à l'action dépressive sur la contraction des muscles lisses des parois intestinales du calcium, RAYCKEWART (73) la trouve dans 10 à 22 % des cas.

4) Des douleurs abdominales : elles peuvent avoir l'allure d'une urgence abdominale chirurgicale, mais souvent elles sont des épigastalgies qui simulent une douleur d'ulcère gastro duodénale ou une pancréatite ; elles peuvent être aussi diffuses ; on note dans certains cas des météorismes inquié-

tants. Pour RAYCKEWART (73) la fréquence des douleurs abdominales est de 4 - 9 % des cas d'hypercalcémie.

5) Ulcère gastro duodénale : plusieurs fois des ulcères gastro-duodénal (surtout ulcère de duodénum) ont été retrouvés chez des malades ayant une hypercalcémie. En effet, l'injection du Ca provoque chez l'homme l'élaboration d'un suc gastrique abondant et riche à la fois en acide et en alcalin (RICHET 1966). L'ulcère peptique aussi a été signalé par KEATING 1961.

6) Signes pancréatiques : il s'agit soit d'incrustation du parenchyme glandulaire par des sels calciques (pancréatite calcifiante) soit d'une lithiase canaliculaire vraie liée à la teneur élevée du suc pancréatique en calcium.

Rappelons que les deux symptômes (ulcère gastro duodénal, ulcère peptique et pancréatite) accompagnent fréquemment l'H.P.T.P. (KEATING 1961).

B) Signes rénaux

1) Polyurie - Polydipsie : La polyurie de l'hypercalcémie consiste en une urine abondante, le malade se lève la nuit pour uriner, l'hypotonie des urines est due à la perte du pouvoir de concentration des urines par le rein et la diminution de la fonction glomérulaire. Cette polyurie est à l'origine d'une deshydratation, surtout chez les enfants et d'une soif intense avec polydipsie pétrissino-résistante, cette polydipsie est retrouvée dans 12 - 29 % des cas.

D'autre part, certains malades avec hypercalcémie ne présentant pas une polyurie importante ou même ont un volume urinaire normal, mais ils ont souvent une soif intense qui n'est pas apaisée par les boissons. On peut y croire que le niveau élevé de la calcémie agit directement sur le contrôle de la soif par l'hypothalamus.

2) lithiase rénale : les calculs rénaux compliquent 2-3 % des hypercalcémies (RYKE WART 1973) 5 % des calculs rénaux sont dus à l'hyperparathyroïdie surtout chez les jeunes et dans les types récidivants (13 % des cas pour BLACK 1958).

Leur siège est variable, surtout le long des voies urinaires, calices, bassinets, uretère, vessie et urètre ; elles sont unies ou bilatérales, volontiers coralliformes, elles s'expriment par des coliques néphrétiques, hématurie, infection urinaire. Elles sont radio opaques, surtout des oxalates de calcium.

3) Nephrocalcinose

Ce sont des dépôts calciques au niveau du parenchyme noble du rein et qui pourrait être à l'origine de l'insuffisance rénale ; au début, elle n'est pas visible (ou par des examens microscopiques), puis elle devient radio-visible.

- l'insuffisance rénale : c'est l'apanage d'une longue évolution de l'hypercalcémie, elle est réversible, fonctionnelle au début, puis devient organique et définitive si l'hypercalcémie n'est pas corrigée. Elle se traduit par une azotémie élevée, la filtration glomérulaire est réduite et la calciurie tend à diminuer.

4) Trouble de l'acidification des urines : à part l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie primaire, une alcalose métabolique, une acidurie paradoxale accompagne l'hypercalcémie ; cette dernière serait liée à une activation de l'anhydrase carbonique par l'hypercalcémie (VERBANK 1965).

5) L'hypertension artérielle : a été signalée, mais rarement, surtout chez l'enfant. RYCKEWART (73) la trouve dans 2 % des hypercalcémies.

C) Signes nerveux

Plusieurs signes nerveux ont été constatés dans les cas d'hypercalcémies. Ils sont très divers et de mécanisme physiopathologiques très disparates, ils vont de la céphalée isolée jusqu'à des signes en foyer simulant, ou créant des syndromes cérébraux différents. Les signes nerveux sont constatés dans 30 % des cas par RYCKEWART (1973), nous allons citer ces signes, et nous les reprendrons plus en détail dans le chapitre suivant : ces signes sont dans la plupart des cas :

1) L'asthénie musculaire, retrouvés dans 72 % des cas, qui présente des signes nerveux par KARPATI (1964).

2) la céphalée : sans localisation précise.

3) Les symptômes mentaux : troubles psychiques majeurs, trouble de la vigilance, obnubilation, confusion mentale, hypotonie musculaire.

4) des convulsions et des crises comitiales.

5) encéphalopathie hypercalcémique

6) symptômes neurologiques divers : ataxie cérébelleuse, hémianopsie latérale homonyme, cécité corticale, agnosie digitale, alexie, agraphie, apraxie.

D) Signes cardio-vasculaires

L'hypertension artérielle a été mentionnée en haut,

1) la tachycardie est souvent nette mais inconstante

2) des extrosystoles sont rarement rencontrés

3) un souffle systolique et un rétrécissement aortique supra-valvulaire dans le cas d'hypercalcémie idiopathique de l'enfant.

4) L'ECG montre un raccourcissement dans 32% des cas de l'espace QT, aspect cumiligne de ST avec aplatissement de l'onde T dans 15,5 % des cas (RYCKEWART 73) en général pas de modification de l'onde P, de PR et du complexe QRS.

E) Autres signes cliniques de l'hypercalcémie

1) Dépôts calciques métastatiques : se localisent à divers niveaux de l'organisme :

= articulaire : chondrocalcinose ou arthrite microcristaline sont leurs manifestations habituelles, 4 % des cas (RYCKEWART 73).

= au niveau des yeux : calcification au niveau de la cornée, surtout dans l'hyperparathyroïdie, ou une kératopathie en bande, aussi des dépôts de sels calciques sur la conjonctive.

= au niveau des divers organes : myocarde, tissus sous cutanés, poumons, bronches, des localisations musculaires ont été aussi signalées au niveau du rein, des dépôts des sels calciques, soit intra cellulaires dans les tubes proximaux, soit interstitiels, soit intra tubulaires.

2) des prurits : sont rencontrés aussi dans l'hypercalcémie.

3) une fièvre et élévation thermique généralement modérées : un cas de RYCKEWART 1973.

45 cas

Manif. Cliniques	Ensemble des cas (N = 45)	106-110 mg/l (N = 10)	111-120 mg/l (N = 11)	120-130 mg/l (N = 10)	+ 130 mg/l (N = 14)
Anorexie	19 - 42 %	1	5	5	8
Nausées et vomissement	11 - 24 %	0	0	5	6
Constipation	10 - 22 %	2	1	3	4
Douleur épigastrique	4 - 9 %	0	0	1	3
Asthénie	18 - 40 %	2	6	4	6
Amaigrissement	10 - 35,5%	1	7	2	6
Obnubilation	13 - 29 %	0	2	4	7
Torpeur	5 - 15 %	0	0	2	5
Coma	1 %	0	0	0	1
Céphalée	4 - 9 %	0	1	1	2
Soif	12 - 29 %	0	3	3	7
Colique néphrétique	2 %	0	0	0	1
HTA	1 %	0	0	0	1
t°	5 - 11 %	0	0	2	3
Prurit	0	0	0	0	0
Photophobie	0	0	0	0	0
Chondrocalcinose	2	1	0	1	0

Les signes digestifs sont les plus rencontrés dans l'hypercalcémie, mais l'association des manifestations est très fréquente. Cette association des signes n'a pas de corrélation avec l'intensité de l'hypercalcémie ; toutefois on la remarque davantage, lors des hypercalcémies très élevées, et par contre des signes isolés, sont fréquemment rencontrés dans les hypercalcémies modérées. Le tableau suivant montre la fréquence des troubles et leur association dans la même série de RYCKEWART (1973).

CALCEMIE	106 - 111 mg/l	111 - 120 mg/l	121 - 130mg/l	+ 130 mg/l
N° des cas	10	11	10	14
Troubles digestifs	2	7	6	11
Troubles neurologi- ques	2	6	6	11
Troubles rénaux	0	3	3	7
Troubles digestifs et neurologiques	2	4	3	2
Troubles digestifs et rénaux	0	2	1	0
Troubles neurologi- ques et rénaux	0	1	0	0
Troubles digestifs neurologiques et rénaux	0	0	2	7

V - PLACE DES SIGNES NEURO-PSYCHIQUES DANS LE SYNDROME D'HYPERCALCEMIE

V - PLACE DES SIGNES NEUROLOGIQUES DANS LE SYNDROME D'HYPERCALCEMIE

Les signes neurologiques de l'hypercalcémie sont nombreux, ils peuvent tromper, par leur diversité, le praticien.

I - La céphalée Elle est le signe neurologique le plus rencontré dans l'hypercalcémie, son intensité est variable d'un cas à un autre, elle prend en général la forme d'une douleur continue sans localisation précise; elle peut être frontale ou temporale ou occipitale, rarement paroxystique (un cas de karpatie) elle apparaît davantage dans les cas où l'hypercalcémie atteint des chiffres très élevés ($+ 120 \text{ mg/l}$) en général elle disparaît ou diminue après la correction de l'hypercalcémie. Dans les formes intenses, elle nécessite l'utilisation des calmants assez fort (codéine). KARPATI (64) la trouve dans 50 % des cas d'hypercalcémie due à l'hyperparathyroïdie primaire. RYCKEWART (73) la rencontre dans 9 % des cas d'hypercalcémie d'étiologie différente. Sa constatation surtout quand elle s'accompagne d'une asthénie est un élément qui pousse à chercher une hypercalcémie et particulièrement une hyperparathyroïdie primaire.

Quand elle s'associe à des nausées et des vomissements, elle peut simuler un syndrome d'hypertension intra crânienne.

- KARPATI (1964) évoque l'hypothèse que la calcémie élevée pourrait avoir un effet direct, intra ou extra crânien, sur la structure de la sensibilité de la douleur. Le rôle de l'HTA qui peut s'associer à l'hypercalcémie dans certains cas, a été suggéré par certains auteurs.

II - Troubles de la conscience : plusieurs observations ont mis en évidence l'association des troubles de la conscience avec l'hypercalcémie. Ces troubles sont d'intensité variable, ils vont de la somnolence au coma hypercalcémique.

Les obnubilations sont très fréquentes dans les hypercalcémies ; c'est un signe rencontré dans 29 % des cas d'une série des cas d'hypercalcémie rapportée par RYCKEWART (1973).

Le coma hypercalcémique est d'allure toxique sans signe de localisation (KARPATI 64). Le coma hypercalcémique a été rencontré dans 2 % des cas de RYCKEWART, DERBYSHIR (60) suggère que l'apparition du coma hypercalcémique est observée quand la calcémie atteint un niveau très élevé (≥ 170 mg/l). En effet, si l'obnubilation apparaît (dans les cas de RYCKLEWART 73) dans des cas avec une calcémie plus grande de 130 mg/l (7 cas) on la voit aussi dans des cas où la calcémie ne dépasse pas 130 mg/l (4 cas dans une tranche d'hypercalcémie entre 110-120 mg/l) et même dans des cas où la calcémie était à moins de 120 mg/l (4 cas avec des taux entre 110-120 mg/l).

Ces troubles de la conscience peuvent simuler un accident vasculaire cérébral (CHARBONNE et Coll. 1972) rapportent le cas d'un homme de 50 ans où l'hypercalcémie (due à un abus de poudre alcaline a réalisé ce tableau : trouble de la conscience d'apparition rapide et à l'admission, ils notèrent un coma léger et une hypercalcémie à 166 mg/l et les explorations neuroradiologiques ont éliminé toutes les lésions de ce genre, et l'évolution put confirmer l'étiologie hypercalcémique de ces troubles. LIEVRE et CAMUS, rapportent (en 1970) le cas d'un homme de 39 ans où coma et torpeur coïncident avec une crise d'hypercalcémie d'allure aiguë. Les états de torpeur dans 7 - 15 % des cas dans la série de RYCKEWART (1973) et surtout avec des taux de calcémie très élevée (4 cas/45 cas avec une calcémie de 120 - 130 mg/l et 7 cas où la calcémie était > 130 mg/l).

L'association dans certains cas d'hypercalcémie de l'obnubilation, de la torpeur et de la confusion mentale avec léthargie et une évolution rapide, menant au coma hypercalcémique a fait parler d'une encéphalopathie hypercalcémique. Ce cas était trouvé 3 fois dans une série de 13 cas d'hypercalcémie d'étiologie différente rapportée par KARPATI (1964) et dans une autre série des cas du même auteur, où 13 cas/33 cas d'hyperparathyroïdie avec hypercalcémie présentaient des signes neurologiques, la trouve dans deux cas.

DEBRE et coll. en 1946 décrivent l'obnubilation et le coma comme des signes tardifs de l'hypercalcémie et les qualifient de "stade terminal" de l'hypercalcémie.

BEAR en 1951 rapporte le cas d'intoxication par la vitamine D où l'olímubilation était le motif de l'hospitalisation et où les examens biologiques et cliniques découvrent l'intoxication à la vitamine D et l'hypercalcémie.

Plusieurs auteurs sont d'accord que l'apparition des troubles de la vigilance est due à une évolution rapide de l'hypercalcémie et à un niveau très élevé et très rapidement atteint de cette calcémie (DERBYSHIRE KARPATI, BEAR RICKEWART, CHARBONNE et coll).

III - Troubles de la conscience associés à des convulsions et des crises comitiales : c'est en général l'apanage des formes infantiles de l'hypercalcémie. Elles ont été rapportées par les 10 cas de SCHLESINGER en 1956).

Chez l'adulte, ces troubles ont été signalés dans plusieurs observations. Leur aspect n'est pas unique ; parfois, ils se réduisent à des agitations toniques ou cloniques localisées ou généralisées, et dans d'autres cas, ils réalisent un syndrome d'état de mal comitial.

BELL (1946) rencontre un cas d'un enfant de 10 ans qui présente des convulsions : lors d'une hypercalcémie due à une forte dose de vitamine D, DEBRE (en 1948) rapporte 3 cas de crise convulsives qui accompagnent un coma dans des cas d'hypervitaminose D.

THELANCET (1946) a remarqué que les convulsions apparaissent au stade terminal de l'hypercalcémie. (ALBRIGHT et coll. 1 cas d'un enfant, calcémie à 189 mg/l présente des convulsions et du délire). HARMON rapporte le cas d'un enfant qui a une hypercalcémie qui varie entre 120-194 mg/l et qui présentait des crises de grand mal avec des périodes de léthargie. BOGDONOF et coll (56) rencontre une crise Bravais Jacksonien chez un jeune garçon de 15 ans et chez qui l'autopsie révèle l'existence d'une adénome de la parathyroïde.

BEAR et MILLAR (1951) dans une série de cas d'intoxication à la vitamine D, rencontrent des crises épileptiformes répétées à deux reprises lors d'une calcémie de 195 mg/l.

CHARBONNE et coll. (1972) dans un cas d'hypercalcémie due à un abus de poudre alcalin, constate des convulsions cloniques de l'hémicorps gauche de leur malade, qui se sont secondairement généralisées à tout le corps et où le tableau clinique était dominé par un état de mal épileptique.

Le mécanisme qui intervient dans la genèse des convulsions dans l'hypercalcémie est mal élucidé. Certains auteurs ont évoqué la responsabilité des calcifications métastatiques cérébrales (BOGDONOF et coll. 56) les rencontrent au niveau des méninges. KENNETH en 1956 décrit le cas où à l'autopsie d'un malade qui présentait des convulsions récurrentes et un coma convulsif, des signes évidents de calcifications au niveau du noyau codé et du lobe frontal.

D'autres auteurs supportent le rôle de l'urémie élevée dans la genèse de ces troubles et des autres perturbations de la balance électrolytique qui accompagne l'hypercalcémie : ANNING (1948) MACRAE (1947).

Certains auteurs ont aussi soutenu le rôle toxique propre de la vitamine D dans les génèses des convulsions (BEAR 1951).

HARMON (1956) considère les convulsions comme un signe propre de "l'intoxication" par la parathormone. Certains auteurs ont signalé des lésions atrophiques et de sclérose cérébrale ou des lésions vasculaires cérébrales indélébiles à l'autopsie des malades présentant des troubles convulsifs lors de l'hypercalcémie (BRISSAUD et DEBRE 1948 dans les cas d'intoxication par la vitamine D, BOGDONOF et coll (1956) à l'encéphalographie gazeuse dans un cas d'hyperparathyroïdie primitive ; LIEVRE 1931 un cas de ramollissement cérébral avec de l'hyperparathyroïdie primaire).

En effet, il semble que ces troubles de convulsions constituent un signe propre de l'hypercalcémie comme en témoigne la disparition de ces troubles avec la correction de la calcémie, et d'autre part le temps de latence qui sépare l'apparition de ces troubles, du moment de l'installation des lésions parathyroïdiennes ou de l'intoxication par la vitamine D, et aussi la coexistence de ces troubles avec des taux de calcémie très élevés dans la plupart du temps.

Nous avons vu que plusieurs auteurs ont signalé leur apparition au stade terminal de l'hypercalcémie. D'autre part, nous connaissons bien l'effet dépressif du calcium sur le système nerveux central et sur la cellule nerveuse et l'excitabilité neuro-musculaire.

IV - Signes musculaires et neuro musculaires de l'hypercalcémie

L'existence des signes musculaires et neuro-musculaires dans les états d'hypercalcémie est anciennement connue et a été signalée dans plusieurs observations.

Ces signes sont d'une diversité extrême ; ils s'étendent de la simple "fatigue" ou lassitude musculaire aux formes pseudo-paraplégiques avec impotence fonctionnelle complète.

Leur place dans la symptomatologie de l'hypercalcémie varie d'un cas à l'autre ; parfois ils dominent le tableau clinique et y présentent la première manifestation qui conduit à la recherche de l'hypercalcémie, ou même être une origine d'erreur de diagnostic, dans les formes très graves, et dans d'autres cas, ils ne représentent qu'un élément des manifestations cliniques de l'hypercalcémie.

Ces manifestations peuvent être divisées en deux groupes :

1) les atteintes musculaires plus ou moins pures, sans participation des nerfs périphériques ;

2) les atteintes musculaires accompagnées par des atteintes du système nerveux périphérique réalisant des neuropathies au sens large.

Cette séparation est un peu artificielle, car il existe des formes où il est difficile de dissocier les lésions du nerf, de celle du muscle.

1) Les manifestations musculaires pures :

a) l'asthénie : c'est le signe le plus rencontré et le plus évocateur de l'hypercalcémie. En général, elle est modérée sous forme de

fatigabilité, mais son caractère essentiel est son évolutivité progressive, et croissante.

Elle est d'apparition précoce surtout dans les hypercalcémies d'origine parathyroïdienne (CANTAROW 1959, la trouve précocement dans 14 % des cas d'hyperparathyroïdie primaire). Elle siège généralement au niveau des muscles de la racine des membres, mais elle peut atteindre tous les muscles squelettiques.

Dans ses formes graves elle réalise un tableau de pseudo-myasthénie (MOULENGUET et LIEVRE 1939) avec faiblesse musculaire subjective, très intense siège au niveau de tous les muscles squelettiques. Cette pseudo myasthénie a été retrouvée dans 10 cas sur 14 d'hypercalcémie présentant des signes neurologiques par KARPATI 1964 (hyperparathyroïdie primaire) et elle a été retrouvée dans 40 % des cas d'hypercalcémie d'étiologie divers étudiée par RYCKEWART 1973 NICK et coll. (1971) la retrouve aussi dans un cas d'hypercalcémie d'étiologie iatrogène, LARCAN en 1967 la considère comme un signe évocateur de l'hypercalcémie.

b) L'hypotonie : dans certains cas l'asthénie musculaire s'accompagne d'une hypotonie assez importante et diffuse. Cette hypotonie a été signalée à plusieurs reprises par LIEVRE et aussi dans un cas de HANTER et TURNBULL. En 1959, ALANIS et DURHAM rapportent le cas d'un malade de 63 ans, atteint d'un cancer du rein et présentant une hypercalcémie qui se traduisait sur le plan clinique par un tableau fait de : une asthénie, une hypotonie musculaire et ligamentaire dominant l'évolution clinique de l'hypercalcémie.

c) L'amyotrophie : peut aussi faire partie des signes musculaires de l'hypercalcémie. Elle siège en général au niveau des muscles des ceintures, réalisant des tableaux cliniques très frappant et rendant la marche et les autres fonctions locomotrices très perturbées. (HANNON et coll, LEE et coll BRADLOW et SEGEL 56) transformant parfois le malade en véritable grabataire (SCHNEIDER et ROBNETTE, 1951 GOLDMAN 55).

Dans la majorité des cas, ces signes ne s'accompagnent d'aucune altération objectif au niveau des nerfs et des muscles (modification des

réflexes tendineux et idiomusculaires, déficit moteur). En effet, il n'est pas facile de juger de l'importance réelle de l'atteinte musculaire, et de la participation des lésions des nerfs dans la génèse des signes neuro-musculaires, du fait des descriptions souvent fragmentaires qui ont été faites à leurs propos, c'est ainsi dans plusieurs publications, il est simplement question d'état de "faiblesse musculaire" "d'asthénie" plus ou moins intense. Mais il y a des cas bien qu'ils soient assez restreints, où des atteintes musculaires objectives plus ou moins intenses et pouvant simuler des tableaux d'affections musculaires primitives. Ainsi, dans le cas rapporté par ROWLAND (cité par CHAMROEUN en 1962 dans sa thèse) nous constatons un tableau de déficit musculaire des ceintures avec démarche en canard avec un examen électrique et deux biopsies musculaires normaux (ces signes ont été observés avant le diagnostic d'une hyperparathyroïdie). MOULONGET et LIEVRE 1939, rapportent le cas d'une hyperparathyroïdie primaire avec un état de pseudo-myasthénie.

RICHET et coll (1937) rapportent un cas où l'hypercalcémie d'une hyperparathyroïdie primaire se manifestait sous forme d'une myopathie scléreuse.

Dans le cas de CASTAIGNE et coll. (1952) les troubles neuromusculaires étaient au premier plan : fatigabilité extrême, myalgie, paralysie diffuse et progressive simulant une paraplégie avec atrophie importante des muscles des racines.

L'EMG était normal ainsi les biopsies musculaires. Leur malade devrait être opéré d'un adénome parathyroïdien et les suites opératoires furent marquées par la régression de ces signes d'une façon parallèle à la normalisation de la calcémie.

MURPHY et coll. (60), HECK et coll. (64), BISCOFF (65) ont rapporté chacun un cas d'hyperparathyroïdie primaire avec des manifestations musculaires faites d'amyotrophie et de déficit des ceintures provoquant tout à fait une myopathie primitive avec des signes myogène à l'EMG.

KARPATI (64) sur 33 cas d'hyperparathyroïdie primaire trouve un seul cas présentant des déficits amyotrophiques des ceintures mais ne comportant ni études électriques, ni biopsie. Le même auteur trouve dans une

série de 13 cas d'hypercalcémie d'étiologie divers deux cas des signes musculaires avec amyotrophie diffuse des muscles squelettiques, la correction de la calcémie fait disparaître ces manifestations.

MONSAINGEON et coll. dans une étude récente (1968) rapportent un cas où l'hyperparathyroïdie s'accompagnait d'un déficit des muscles de la ceinture pelvienne avec atrophie et nombreuses fibrillations musculaires.

FRAME et coll. (1968) sur une série de 76 cas d'hyperparathyroïdie primaire n'ont relevé que trois cas d'atteinte musculaire objectifs mais cette atteinte était telle qu'à chaque fois une myopathie ou une dystrophie musculaire ou polymyosite était d'abord discutée.

2) Les neuropathies de l'hypercalcémie

Ce sont des manifestations assez rares de l'hypercalcémie. KARPATI (64) dans sa série de 33 cas d'hyperparathyroïdie primaire n'en signalait aucune : tout au plus remarquait-il que les réflexes ostéo-tendineux étaient diminués dans 3 cas parmi 10 cas qui présentaient des signes neuro-musculaires.

Cette diminution isolée des R.O.T. voire leur abolition a été signalée par LIEVRE et BARTTER (1933) sans recevoir d'explication.

MIROUZ (1967) rapporte le cas d'une neuropathie périphérique à type de mononervité chez une femme présentant un tableau évocateur d'hyperparathyroïdie primaire : la complication neurologique apparaissant sous forme d'un déficit du pied gauche intéressant les muscles de la loge antéro-externe avec stepage gênant considérablement la marche, des signes sensitifs discrets et localisés à la face dorsale du pied. L'examen électrique montrait une hypoxescitabilité homofaradique sur le tronc du sciatique poplité externe G et sur les muscles de la loge antéro-externe. L'adénomectomie fait améliorer le déficit moteur et regresser les signes électriques.

FARAH (1970) dans le cadre d'une revue de la littérature concernant 62 cas de cancers de la parathyroïde rapporte un cas personnel d'une femme qui, atteinte d'adénocarcinome de la parathyroïde présentait des

douleurs lombaires, de paresthésie douloureuse au niveau des membres inférieurs avec brûlures plantaires et une impotence progressive aboutissant à un état grabataire, mais il n'y a pas d'examen électrique pour pouvoir évaluer la possibilité d'une participation musculaire ou l'exclure.

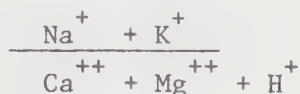
MEDEJEC (1971) dans un travail inspiré par LEFEVRE rapporte un cas d'hyperparathyroïdie se manifestant par un tableau évoquant une polynévrite sensitivo-motrice des membres inférieurs amyotrophiant et symétrique prédominant aux extrémités distales mais touchant aussi les racines et les muscles de la ceinture pelvienne avec un tracé neurogène typique à l'EMG et l'ablation de l'adénome parathyroïdien a été suivi par une régression de ces manifestations surtout sur le plan électrique.

CHAMROEUN (62), dans un travail inspiré par GARCIN rapporte l'observation d'un enfant de 12 ans qui présente un tableau de polynévrite proximale pseudo-myopathique avec myalgie, une gêne de monter des escaliers avec déficit moteur au niveau des psoas et des quadriceps sans trouble sensitif et des ROT normaux. L'examen électrique montre un processus neurogène au niveau des membres supérieurs cliniquement indemne et une atteinte neurogène diffuse des membres inférieurs. La découverte d'un adénome parathyroïdien, à la suite de la mise en évidence d'une hypercalcémie importante, et l'ablation de l'adénome ont été suivis par l'amélioration très nette des signes cliniques et électriques.

D'autre part, des cas d'hypercalcémie avec réflexe ostéo-tendineux vifs ont été retrouvés plusieurs fois, KARPATI (1964) les trouve ainsi dans 7 cas sur 10 d'hyperparathyroïdie qui s'accompagnait des signes musculaires. Il en est de même dans le cas de CASTAIGNE et coll. (1960). Dans cette dernière observation, un signe de BABINSKI est noté (dont on peut se demander s'il n'est pas en rapport avec un traumatisme crânien ancien ayant nécessité une trépanation).

Des douleurs musculaires, avec une composante osseuse, sont aussi signalées dans l'hypercalcémie. Ces douleurs en général, intéressent les masses musculaires et s'accroissent à la palpation (CASTAIGNE).

L'apparition des signes musculaires et leurs intensités sont en fonction de l'importance de l'hypercalcémie, plus la calcémie est importante, plus l'apparition des signes est précoce et plus les signes fonctionnels sont importants, et très marqués. Toutefois, le mécanisme par lequel l'hypercalcémie participe à leur genèse, n'est pas totalement élucidé ; nous savons déjà que l'excitabilité neuromusculaire est en fonction d'un équilibre entre



A ce titre, l'augmentation du calcium ou du magnésium provoque une diminution de l'excitabilité neuro-musculaire en augmentant le seuil de l'excitabilité, de même que la diminution des cations monovalents. Mais le lieu exact de l'action de ces facteurs : cellule nerveuse, muscle, jonction myoneural (plaque motrice) reste mal précis.

V - Troubles sensitifs de l'hypercalcémie

Peu des troubles de la sensibilité et dans peu de cas ont été signalés, souvent ils se résument à une légère hypoesthésie, généralement douloureuse, sans atteinte de la sensibilité profonde. La sensibilité thermo-algésique est généralement normale.

VI - Troubles sensoriels de l'hypercalcémie

- troubles auditifs : SIMPSON (54) rapporte 3 cas d'hypoacousie lors de l'hyperparathyroïdie et dont l'adonectomie améliore l'acoustique de ces cas. La surdité peut provenir des altérations osseuses ou des dépôts calciques (BELLINGER et GERSHWIN) ou des troubles biochimiques (BARTTER 53).

- troubles visuels : un cas de cécité corticale a été rapporté par NICK et coll. (1971) : cette cécité a été précédée par une hémianopsie latérale homonyme G chez une fille de 19 ans présentant une hypercalcémie d'étiologie iatrogène, et dont les troubles visuels régressent avec la correction de la calcémie. LEMAN (1964) rapporte un cas d'hallucination visuelle avec amoureuse. STREETO (1969) dans une observation rencontre des troubles visuels qui sont faits des hallucinations visuelles et une hémianopsie latérale homonyme dans un cas d'hypercalcémie iatrogène.

Aussi on trouve des phénomènes de métamorphosie visuelle dans les cas de NICK et coll. (71), (SPAULDING et YENDT (68) (cité par STREETO) ont rencontré et rapporté des hallucinations visuelles dans un cas d'hypercalcémie. LIEVRE signale une diminution de l'acuité visuelle avec inégalité pupillaire et la cécité s'accompagne d'une atteinte oculo-motrice et d'une hypoesthésie de l'ophtalmic de WILLIS.

Des calcifications de la cornée sont souvent rencontrées dans l'hyperparathyroïdie.

En général, les signes sensoriels dans l'hypercalcémie sont rares, mais ils sont dominés par les troubles visuels.

VII - Le fond d'oeil dans l'hypercalcémie

Un seul cas d'oedème papillaire, lors de l'hypercalcémie a été rapporté par DODD (50) chez un enfant de 12 ans avec ostéoporose aiguë due à l'immobilisation.

VIII - Les troubles psychiques de l'hypercalcémie

Les manifestations psychiques de l'hypercalcémie sont reconnues depuis assez longtemps : c'est déjà en 1932 que LOWENBERG et GINSBERG (1952) rapportaient le cas d'un enfant ayant absorbé accidentellement 100 mg des extraits de la parathyroïde et avait développé un état d'hyperparathyroïdie avec une hypercalcémie et qui pendant plusieurs jours était resté apathique et léthargique. Et depuis cette date, plusieurs cas isolés d'atteinte psychique au cours des états d'hypercalcémie, notamment au cours de l'HPTP, ont été signalés dans les années qui ont suivi. EITINGER en 1942 dans le cadre d'une revue de 50 cas d'hypercalcémie rapporte un cas d'HPTP qui s'accompagnait par des troubles mentaux.

En 1948, DELAY en France étudiait les troubles mentaux de l'hypercalcémie.

En 1964, KARPATI et FRAM ont procédé à l'étude des signes neuro-psychiques dans 30 cas d'hypercalcémie. Au cours des dix dernières années, plusieurs études ont été consacrées aux manifestations psychiatriques :

AGRAS et coll. ANDERSON (1968), PETERSEN (1968)..., mais signalons aussi l'existence de plusieurs observations isolées qui ont relaté ces troubles psychiques au cours de l'hypercalcémie, où ces signes étaient mentionnés comme secondaires. La fréquence des signes psychiques dans l'hypercalcémie varie selon les auteurs, CHIGOT (69) les trouve dans 5% des cas d'hypercalcémie due à une hyperparathyroïdie, dans une série de 100 cas, où l'affection a été révélée par des manifestations psychiques.

WAISON et DENT en 1968 trouvent un chiffre semblable après la revue de 200 cas d'hypercalcémie ; ils constatent que dans 8 cas, les troubles mentaux constituaient les circonstances de découverte de l'hypercalcémie.

ANDERSON 1968, trouve 10 cas d'hypercalcémie qui s'accompagnent sur le plan clinique par des troubles psychiques dont 7 cas présentaient un état dépressif et 3 cas avaient un tableau psychotique très franc qui dominait le tableau clinique. PETERSON (1968) pense que 50 % des cas d'HPTP s'accompagnent des signes psychiques; atteints de l'état d'une simple neurasthénie plus ou moins marquée, aux psychoses aiguës dans les cas les plus graves.

KARPATI et FRAM (1964) parmi leurs 33 cas personnels d'hyperparathyroïdie sans insuffisance rénale ni troubles électrolytiques dénombraient 14 cas où il existait des troubles neuro-psychiques dont 4 avaient des troubles mentaux très francs, et sur une série de 13 hypercalcémies d'étiologie divers ils constataient 3 cas d'état stuporeux.

- différents tableaux psychiques

a) Certains états de destruction de la conscience ont été décrits surtout sous forme de confusion mentale. Ainsi FITZ et HELMAN en 1952 rapportaient un cas d'HPT où le tableau clinique était fait des troubles de la personnalité, de confusion mentale et des épisodes d'agressivité qui se terminaient par un délire et un coma de courte durée. Ces signes disparaissent après l'adenomectomie.

LEHRER et LEVITT, 1961, rapportent 3 cas d'hypercalcémie où s'associaient troubles des caractères, confusion mentale grave ayant évolué rapidement, dans un cas, vers le coma. HOCKADAY (1966) rapporte une observation très particulière d'une malade âgée de 75 ans présentant un tableau de stupeur catatonique avec maintien des attitudes, absence de toute activité spontanée, aucune réactivité aux stimulations douloureuses, ces troubles avaient nécessité un traitement neuroleptique, ont regressé après la correction de la calcémie (adénomectomie).

KARPATI (1964) retrouve dans 13 cas d'hypercalcémie d'étiologie divers des signes de confusionnels et note dans 3 cas parmi eux une confusion stuporeuse aboutissant au coma.

b) le deuxième tableau psychique rencontré dans l'hypercalcémie est représenté par les états dépressifs. Ce sont les manifestations psychiques les plus rencontrées dans les hypercalcémies, elles évoluent sous un mode chronique sans périodicité et surviennent chez des sujets n'ayant pas des antécédents psychiatriques. Ces états dépressifs n'ont aucune particularité clinique. Il n'est pas rare de trouver des malades avec des pulsions suicidaires : REINFRANK (1961) rapporte un cas avec des réactions dépressives aiguës et tendance suicidaire jusqu'au point qu'un traitement par électrochoc a été donné, dans ce cas le niveau maximum de la calcémie était 116 mg/l et seulement à 109 mg/l au moment le plus critique de la dépression, en tout cas, après la correction de la calcémie (adénomectomie) ces manifestations disparaissent.

PETERSON (68), AGRAS et MANDEL ont rapporté des cas semblables comportant cette tendance suicidaire. Dans certains cas il a été signalé des troubles du comportement, des éléments délirants, toujours sur le mode dépressif chez les hypercalcémiques.

Ainsi, KARPATI (64) dans sa série de 30 hypercalcémies d'HPT et 13 calcémies d'autre étiologie trouve deux cas avec état dépressif. Le premier cas, une malade atteinte d'HPT de 40 ans présentait un état dépressif avec insomnie et retard psychoaffectif, et ce tableau résistait aux traitements psychothérapiques et médicaux mais la correction de la calcémie améliore cet état. Le deuxième cas était d'une malade de 64 ans qui présentait des épisodes de dépression agitée avec trémulation et anxiété ; sa calcémie était à 116,mg/l

De ces propos, nous pouvons constater que ces cas de dépression sont dénués de tout spécificité ce qui rend l'estimation de leurs fréquences dans les cas d'hypercalcémie difficile et serait supérieure à celle suggérée par le nombre limité d'observations publiées.

En effet, nous pensons que l'existence de ces signes dans un tableau isolé et qui ne font pas leur preuve devrait amener à chercher la calcémie de ces cas.

c) les psychoses de l'hypercalcémie

Ce sont des troubles d'entités morbides, assez disparates dans leur séméologie et dans leur allure évolutive mais qui comportent toujours des troubles de la personnalité suffisamment importants pour être appelés psychotiques.

FITZ et HALMAN (1952) rapportent un cas de psychose délirante paranoïde avec des hallucinations dans un cas d'HPT et qui avait guéri après l'intervention.

PETERSON (1968) sur ses 54 cas d'hyperparathyroïdie décrit 5 cas de psychoses organiques aiguës comportant désorientation, idées délirantes paranoïdes et hallucinations.

REILLY (65) décrit chez un homme de 34 ans un état de psychose aiguë qui a nécessité un long traitement neuroleptique avant et après l'intervention sur un adénome parathyroïdien.

COPE et coll en 1961 rapportent dans le cadre de la revue de 10 cas de carcinome de la parathyroïde un cas d'une femme qui présentait un état hystérique.

FELDMAN (1968) rapporte une observation d'HPTP chez un homme de 32 ans présentant des troubles psychiques graves faits d'idées délirantes, psychose maniaco-dépressive et où l'adénome parathyroïdien n'a pas été trouvé qu'à l'autopsie.

NAVARARRANE en 1968 constate un état de type anxio-dépressif qui évolue dans le cadre d'une HPT vers un état de confusion et de stupeur puis apparition d'un délire de négation qui continuait à évoluer après la correction de l'hyperparathyroïdie.

d) troubles psychiques divers de l'hypercalcémie

Des troubles psycho-pathologiques les plus divers ont été signalés lors de l'hypercalcémie.

La dépression névrotique banale semble en être le type le plus fréquent et n'a rien de spécifique.

KARPATI (1964) rapporte dans sa série un cas de névrose obsessionnelle. NIELSEN (1955) décrit chez un de ses malades des troubles de comportement isolés qui ont disparu après la correction de la calcémie.

En somme, les troubles psychiques qui peuvent être rencontrés lors de l'hypercalcémie peuvent être soit en association des autres signes et là leur reconnaissance et la recherche de la calcémie serait aisée, soit isolés et de ce fait dominant le tableau clinique de l'hypercalcémie et là ils posent alors d'importants problèmes de diagnostic dans le cas de la méconnaissance de l'hypercalcémie, leurs fréquences, dans ce dernier cas varie entre 5- 10 % des cas d'hypercalcémie.

L'analyse des diverses observations d'hypercalcémie avec existence des troubles psychiques, nous montre que ces derniers n'ont aucune spécificité tout au plus, pourrait-on signaler que ce sont les états dépressifs qui se voient le plus souvent et que les états confusionnels et stuporeux s'observent volontiers dans les cas où l'hypercalcémie évolue rapidement et atteint des niveaux très élevés. Ces troubles ne sont pas toujours présents dans les états d'hypercalcémie. En effet, plusieurs auteurs sont d'accord sur le fait que l'apparition des troubles psychiques dépend de la rapidité de l'évolution et de l'augmentation de l'hypercalcémie, d'autre part, une certaine corrélation entre les troubles psychiques et l'importance de l'hypercalcémie a été signalée à plusieurs reprises.

Ainsi DERBYSHIRE (1960) suggère que les signes aigus sont rencontrés quand la calcémie est aux alentours de 170 mg/l. REYKEWART (1973) constate dans une série des cas d'hypercalcémie d'étiologie divers (50 cas) que les signes neuropsychiques sont plus fréquemment rencontrés quand la calcémie est égale ou supérieure à 130 mg/l (11 cas sur 50) bien qu'il constate des signes neuropsychiques avec des taux de calcémie plus bas, ainsi, il trouve 2 cas avec un taux entre 106-110 mg/l, 7 cas à 111-120 mg/l et 6 cas entre 121-130 mg/l. Mais il constate d'autre part que dans une série de 14 cas d'hypercalcémie à plus de 130 mg/l, 11 cas présentaient des signes neuropsychiques.

En effet, dans les cas où l'hypercalcémie apparaît rapidement et atteint des chiffres élevés, on assiste en général, à un ralentissement idiotaire, une indifférence et léthargie suivis par l'apparition des troubles confusionnels et altération de la vigilance évoluant vers un coma d'allure toxique. Mais il faut signaler les cas où on notait des taux très élevés de calcémie supérieurs à 150 mg/l (et même supérieurs à 200 mg/l) et où aucun trouble neuro-psychique n'est constaté, et d'autre part, la constatation des troubles psychiques dans des cas où la calcémie n'a pas dépassé un taux de 106 mg/l (REINFRNKI 1961), ou même la persistance de ces troubles après la correction de la calcémie, mais en général, on obtient une nette amélioration de ces troubles après le traitement et la normalisation de la calcémie.

Dans la majorité des cas, la calcémie est très élevée, PETERSON (1968) se basant sur l'étude de 114 cas d'hypercalcémie avec des troubles psychiques, s'accorde avec la classification de ces troubles faite par AGRAS et BLEULER en 1964 (voir tableau ci-dessous)

Hypercalcémie	: types des troubles psychiques observés
120 - 160 mg/l	: troubles de l'humeur, baisse de l'énergie vitale, neurasthénie, indifférence
>160 mg/l	: psychose organique aiguë
160 - 190 mg/l	: psychoses confusionnelles, délires paranoïdes, hallucinations
>190 mg/l	: apparition des troubles de la vigilance, olénobilation, coma

AUTEURS	ETATS DEPRESSIFS	PSYCHOSES	CONFUSIONS	DIVERS
ANDERSON 30 cas	7 cas	3 cas		
PETERSEN 54 cas	15 dépressions graves, 21 modérées	5 cas		Troubles mnésiques 12 % des cas
KARPATI 46 cas	2 cas	3 psychoses post. Op.	1 cas	30 % des cas troubles de comportement. 1 névrose obsessionnelle.
33 cas HPT				
13 cas étiologie divers			3 cas stupeur	

AUTEURS	ETATS DEPRESSIFS	PSYCHOSES AIGUES	CONFUSION	DIVERS
DELAY		1 cas délire aigu		
NAVARRANNE		1 cas délire polymorphe		
REINFRANK	1 cas + pulsion suicidaire			
REILLY	1 cas	1 cas réaction schirzo		
NOCKADAY			1 cas : stupeur catatonique	
AGRAS	1 dépression paranoïde			
BRUCK	1 cas			
COPE		1 cas réaction hystérique		1 cas trouble des comporte- ments
NICK			1 cas conf. + désorientation	
CHABONNE			1 cas	
EITTINGER 50 cas	14 % des cas			
ALBRIGHI		1 cas délire		
COVEY				2 cas trou- ble mnésique
MOUR 8 cas			2 cas	trouble de copatie 2 cas
MANIGAND			1 cas	

AUTEURS	ETATS DEPRESSIFS	PSYCHOSES	CONFUSIONS	DIVERS
FITZ et HALLMAN		1 délire paranoïde	1 cas + délire	
NIELSEN			1 Cas stupeur + hébétude	1 cas trou- ble du comporte- ment
LEHRER ET LEWITT 3 cas			1 cas conf. --coma	1 cas Trouble du comporte- ment.

PRINCIPAUX CAS D'HYPERCALCEMIE AVEC DES TROUBLES PSYCHIQUES

RAPPORTES PAR LES DIFFERENTS AUTEURS

IX - Le retard mental dans l'hypercalcémie : le retard mental et les troubles du développement-statur pondéral - font partie du tableau clinique de l'hypercalcémie idiopathique de l'enfant (SCHLESINGER 56). Ce retard est d'un pronostic très mauvais. Chez l'adulte ROGER (cité par LANY et Coll) a signalé un obscurcissement intellectuel mais en général l'adulte conserve une faculté intellectuelle normale.

X - Signes neurologiques atypiques de l'hypercalcémie :

STREETO dans une observation en 1963 rapporte le cas d'une femme de 66 ans où l'hypercalcémie réalise un tableau fait de : H.T.A., amourose, hallucination visuelle, hémianopsie latérale homonyme une instabilité en position debout, un faible contrôle de ses mains le tout étant associé à des nausées, des vomissements, une asthénie et des vertiges, la calcémie était à 164 mg/l. Ce tableau clinique, inhabituel de l'hypercalcémie a évoqué une insuffisance basilaire et un traitement par les papavérines a été donné. Mais les suites de l'évolution, après correction de la calcémie et arrêt du traitement par la vitamine D, qui était la cause de cette hypercalcémie, les troubles visuels et l'instabilité et aussi les troubles digestifs de l'hypercalcémie regressent et la malade devient asymptomatique.

CASTAIGNE et Coll en 1961 rapportent le cas où l'hypercalcémie due à une H.P.T. évoluait sous forme d'une paraplégie diffuse et progressive et où l'adénomectomie a été suivie par une guérison et une amélioration des forces motrices de leur malade.

LYNCH (1964) rapporte le cas d'une hypercalcémie due à un traitement vitamino calcémique, à la suite d'une thyroïdectomie, où une ataxie cérébelleuse aiguë domine le tableau clinique.

NICK et Coll en 1971 rapportent le cas d'une hypercalcémie iatrogène qui s'est manifestée par une asthénie, une hémianopsie latérale homonyme, une cécité corticale complète et des céphalées frontales et des désorientations temporo spatiales et de confusion parallèle à une calcémie à 120 mg/l.

L'analyse des fonctions supérieures montrait une agnosie digitale, une indistinction droite-gauche, une alexie nominale et littérale avec agnosie des couleurs, une acalculie, une agraphie ainsi qu'une apraxie constructive sans déficit du langage parlé, ni prosopagnosie. La calcémie était à 120 mg/l. L'ensemble du tableau évoquait un syndrome neurologique localisé (de siège pariéto occipital). La correction de l'hypercalcémie fait regresser ces signes.

Le mécanisme physiopathologique de ces signes est discuté. L'hypothèse de modifications vasculaires locales a été suggérée par KARPATI (64) après des expériences d'administration des doses massives de calcium à des rats parathyroïdectomisés. Une notion sur le rôle de l'H.T.A. qui accompagne l'hypercalcémie a été suggérée dans ce cas, en effet des oedèmes cérébraux transitoires ont pu être considérés comme à l'origine des manifestations neurologiques.

LIEVRE et CAMUS ont rapporté en 1970 un cas d'hypercalcémie qui a révélé l'existence d'un méningiome de la convexité, le tableau clinique était fait d'une asthénie progressive croissante, des crises de contracture tonique du bras et de l'hémipace droite durant 5, 10 mn sans perte de connaissance avec une sensation de lourdeur du bras droit entre les crises, puis apparition d'un état dépressif avec un état de torpeur prononcé, une hémiparésie droite, une hypoesthésie généralisée, le tout avec une calcémie à 170 mg/l.

Quelques jours plus tard, apparition d'un état d'obnubilation confinant au coma, d'intensité variable d'une heure à l'autre, hypotonie musculaire très importante, diffuse sans paralysie franche. R.O.T. était normal, pas de signe de BABINSKI et un traitement par des corticostéroïdes a été donné, ce qui améliore l'obnubilation et l'hypotonie musculaire, mais une aphasie s'est installée et la calcémie baisse à 127 mg/l.

Les examens neurologiques (artériographie) découvrent la présence de méningiome dont l'ablation chirurgicale fut suivie par une chute de la calcémie à 100 mg/l et une regression des signes cliniques.

Ce cas de coexistence d'une hypercalcémie et d'une tumeur bénigne (méningiome confirmé par l'examen histologique) pose le problème d'un état d'hypersensibilité à la vitamine D puisque les signes sont apparus après un traitement par l'A.T.10, bien que le même traitement vitaminique a été suivi après l'intervention et n'a engendré aucun signe clinique. Un autre cas, des mêmes auteurs, d'un malade atteint d'un cancer du colon avec métastase pulmonaire, a vu sa calcémie monter à 125 mg/l après un traitement similaire (2 mg d'AT10 pendant 30 j). Un cas de GRIMES (1967) d'un malade porteur d'un cancer bronchique avait reçu 100 U de vitamine D pendant 45 jours lorsqu'il présente une calcémie à 138 mg/l. THOMAS en 58 dans des cancers bronchiques, BURKI (63) dans le sérum d'un hypernephrome, ont trouvé des activités vitaminiques D élevées (cité par LIEVRE et CAMUS 1970).

Ces observations doivent attirer l'attention sur le danger du traitement par la vitamine D au cours d'évolution des tumeurs.

Dans le rapport de BAR et UBSECK (67) fondé sur l'étude de 88 tumeurs cérébrales, dont 11 méningiome, aucune augmentation de la calcémie au-dessus du taux physiologique n'est retrouvée (5 m Moles/l)

Une relation est possible entre méningiome et hypercalcémie et qui peut rentrer dans le cadre de pseudo Hyperparathyroïde d'origine néoplasique décrite par LAFFERTY (66).

XI - Le liquide céphalo-rachidien lors de l'hypercalcémie :

Peu d'études ont été consacrées aux variations du liquide céphalo-rachidien. En général on constate un liquide normo-tendu et, rarement, une protéinorachie généralement modérée, mais cette protéinorachie peut être absente, ainsi NICK et Coll dans leur observation (1971) trouvent un LCR qui contient 0,29 g/l de protéine quand la calcémie était à 120 mg/l.

ADWARD et DAUM (1959) rapportent un cas d'hypercalcémie due à une H.P.T. d'évolution fatale, une protéinorachie à 1,59 g/l. Ces mêmes auteurs ont revu dans la littérature 24 cas d'hypercalcémie (de cause variable) à 115 mg/l et où le L.C.R. contenait 0,6 g/l de protéines.

SCHLESINGER (1956) rapporte le cas d'une hypercalcémie infantile idiopathique où quand la calcémie atteint 115 mg/l. le L.C.R. avait 0,65 g/l de protéine et qui, plus tard se normalise.

En 1956, HARMON, dans un cas d'hyperparathyroïdie pratique trois ponctions lombaires, dont les résultats sont les suivants :

	Alb.	cellule	Glucose
I	0,44 g/l	45	0,85
II	0,72 g/l	68	-
III	1 g. g/l	-	-

→ CHARBONNE et coll (72) trouvent un L.C.R. normal dans un cas d'hypercalcémie iatrogène à 166 mg/l. En effet l'hypercalcémie est une cause peu connue de l'albuminorrhachie.

XII - Les troubles électro encéphalographiques dans l'hypercalcémie

L'augmentation de la concentration plasmatique en calcium provoque un effet dépressif sur le système nerveux central. Ce fait a été démontré par les expérimentations chez l'animal. SCHULTE et LOHMAN en 62 décrivaient l'E.E.G. et les myogrames dans des cas d'hypocalcémie expérimentale et ~~ren-~~**contraient** un état d'hyperexcitabilité du système nerveux central. D'autre part et à l'inverse (bien que peu de cas ont été décrits) GERARD et MAGON en 1936, ont montré que chez les chats la réponse due à une stimulation par électrode intra cérébrale est abaissée immédiatement après une injection de chlorure de calcium dans la carotide.

Sur le plan clinique, plusieurs constatations de troubles de l'E.E.G. ont été rapportés. L'ensemble des signes rapportés était fait d'un ralentissement de l'activité électrique, diffuse et sans signe de localisation. Bien que certains auteurs rapportent d'autres anomalies.

LEHRER et LEVITTE (1960) mentionnent l'E.E.G. trouvés chez deux sujets qui avaient une calcémie élevée secondaire à une intoxication par la vitamine D. L'E.E.G. montrait une activité diffuse de 4 - 6 cycles/seconde avec des tracés paraxystiques brusques à 1,5-2 cycles/seconde. EDWAR et DAUM (1959) ont rapporté un cas d'adénome parathyroïdien qui, quand la calcémie est élevée, un tracé à activité lente et diffuse spécialement dans la région frontale a été enregistré.

MOURE en 67 étudie les troubles E.E.G. dans 8 cas d'hypercalcémie d'étiologie variable, après une hyperventilation pendant trois minutes, un tracé de sommeil a pu être obtenu dans la plupart des cas. L'ionogramme de ces cas a été contrôlé et seules les calcémies avaient des taux élevés (certains cas avaient une hypophosphorémie légère, il n'y a pas eu dosage de la magnésémie).

Dans chacun de ces cas étudiés, souvent un E.E.G. semblable a été enregistré, quand la calcémie est élevée une trace lente et diffuse a été trouvée, avec des paroxysmes à prédominance frontale, un voltage modérément élevé 2 - 4 cycles/seconde. Les paroxysmes persistent pendant 1 - 2 secondes et se répètent chaque 4 - 10 secondes et il a été observé que lorsque la calcémie revient au taux normal l'E.E.G. se normalise et c'est d'abord les paroxysmes qui disparaissent et plus tard le tracé devient moins lent et revient à la normale fréquemment.

Dans cette série, 4 cas d'hypercalcémie étaient dues à une ostéose maligne métastatique, un cas d'adénome parathyroïdien et 3 cas d'hypercalcémie paranéoplasique. On peut résumer les troubles de l'E.E.G. dans ces cas, ainsi : d'une part un ralentissement du rythme de base, et d'autre part l'apparition d'activités paraxystiques. Le ralentissement diffus de l'activité électrique, avec rythme thêta est la première manifestation de l'hypercalcémie. Lorsque celle-ci s'accroît, on observe l'apparition de l'activité paraxystique sous forme de pointe lente de 2 - 4 cycles seconde. Les décharges paroxystiques d'une durée de 1 - 2 secondes, se reproduisent toutes les 4 à 10 secondes. Ces paroxysmes, synchrones, bilatéraux ont souvent une prédominance frontale assez nette. Ils se manifestent dans certains cas (N° 1 et 3) sous forme d'ondes triphasiques.

MANIGAND et Coll (1969) ont étudié l'E.E.G. d'un cas d'hypercalcémie au cours d'une maladie de KAHLER, et il a rencontré les mêmes anomalies décrites par MOURE (1967).

NICK et Coll (1970) dans un cas d'hypercalcémie iatrogène trouvent un tracé E.E.G. globalement ralenti, un peu irritatif, avec anomalie lente surtout dans la région temporale G, et sur un autre tracé du même malade (calcémie à 120 mg/l) ils trouvent d'importantes ondes lentes temporo-occipitale droite associées à des pointes périodiques diffusant à G (à signaler

que leur malade présentait une cécité corticale avec confusion et désorientation spaciales).

Les mêmes anomalies sont rapportées par CHARBONNE et Coll. (1972) (hypercalcémie iatrogène) où à l'E.E.G., ils constatent une désynchronisation de l'activité de base avec de façon asymétrique entre les deux hémisphères, des décharges paroxystiques de pointes-ondes dégradées ou d'éléments pointus polyphasiques, de moyenne amplitude (calcémie = 166 mg/l) LIEVRE et coll; (1970) dans une observation d'hypercalcémie révélatrice de l'existence d'un méningiome trouvent un tracé E.E.G. fait de nombreux éléments rapides et pointus sans signes de comitialité.

BEAR et MILLARD (1951) dans un cas d'hypercalcémie due à une intoxication par la vitamine D trouve un tracé épileptiforme fait de plusieurs ondes delta et thêta de faible amplitude remplaçant le rythme alpha et se répète 8 cycles/second (calcémie à 145 mg/l).

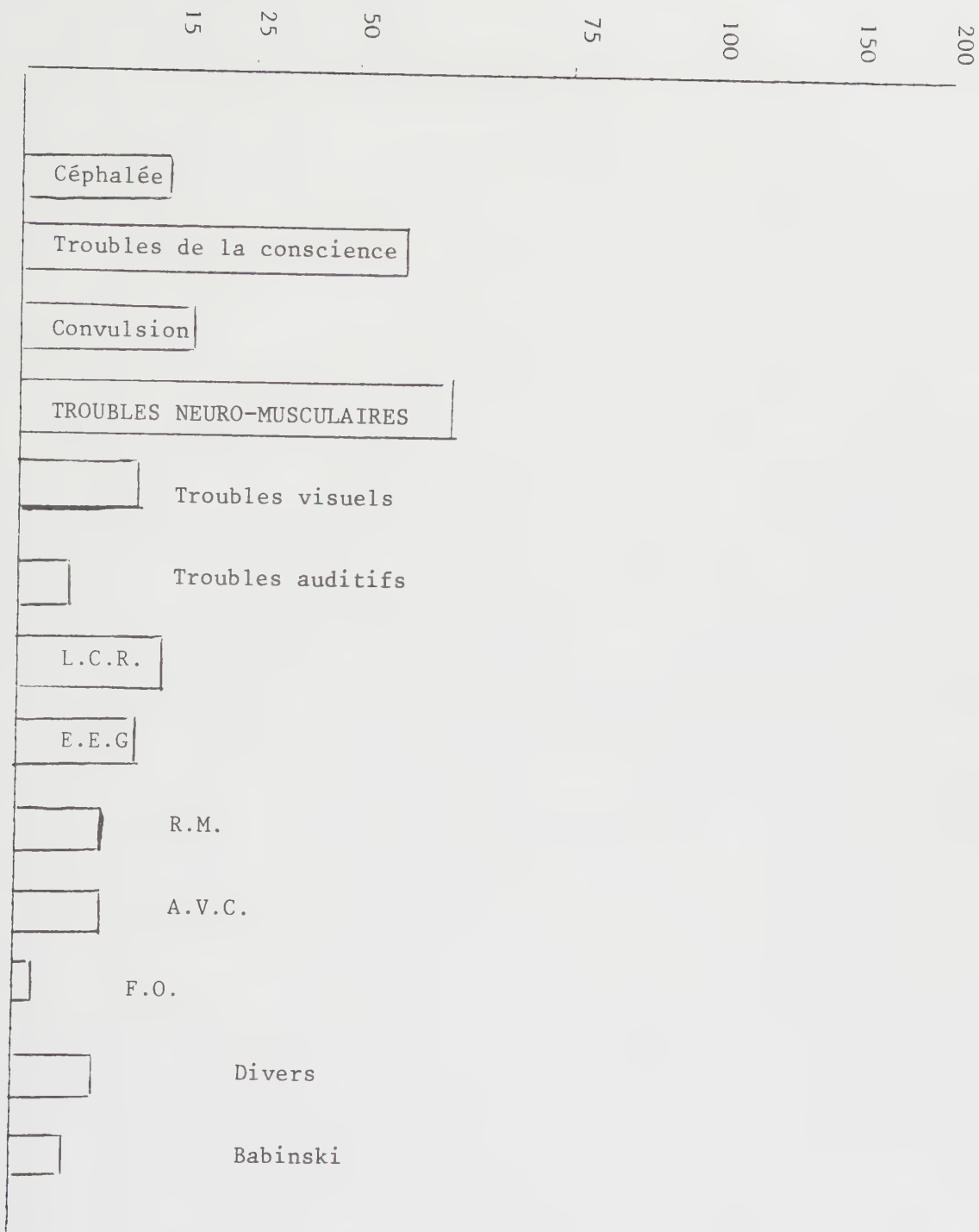
On peut se demander si ces anomalies sont secondaires seulement à l'hypercalcémie, en effet, dans la série de MOURE tous les autres ions plasmatiques ont été contrôlés, et seule la calcémie était élevée. D'autre part, une corrélation entre le niveau de la calcémie et l'apparition de ces anomalies, dans tous les cas d'hypercalcémie mentionnés la-dessus, on remarque que quand la calcémie est corrigée, le tracé E.E.G. se normalise. Ce sont les éléments paroxystiques qui disparaissent les premiers et puis c'est l'activité lente et diffuse qui disparaît cédant la place au rythme alpha normal. A l'inverse, quand la calcémie dépasse le taux normal, c'est le ralentissement de l'activité qui apparaît premièrement, puis si la calcémie atteint des taux très élevés, les paraxysmes généralement à prédominance frontales apparaissent.

Il n'est pas connu à quel niveau d'hypercalcémie les altérations commencent à paraître, et, probablement, il est soumis à des variations individuelles. Il est aussi présumé que, comme dans les autres troubles métaboliques et électrolytiques, les changements de l'E.E.G. tendent à se corréler plus directement avec le degré de l'atteinte de l'activité mentale du malade plus qu'avec le degré de l'augmentation de la calcémie. (MOURE 67).

Notons enfin que ces changements de l'E.E.G. ne sont pas spécifiques de l'hypercalcémie, des anomalies semblables ont été décrites dans des cas d'hypokaliémie, des sujets urémiques ou insuffisants hépatiques avec troubles électrolytiques. L'E.E.G. montre, dans ces cas, un ralentissement diffus de l'activité des ondes triphasiques ont été trouvées dans des cas de coma hépatique et des cas d'urémie et probablement présente dans plusieurs types de troubles électrolytiques. En dépit de cette absence de spécificité, les perturbations E.E.G. de l'hypercalcémie ne sont pas sans intérêt dans le domaine clinique. Elles peuvent représenter la première manifestation du trouble métabolique et permettre aussi d'orienter vers le diagnostic de l'hypercalcémie. Il est également important de rappeler leur existence, chez les malades fréquemment atteints d'affections malignes où les anomalies de l'E.E.G. ne manqueraient pas d'orienter d'abord vers une métastase cérébrale.

N° DES CAS	AUTEURS	CEPHA- LEE	TROUBLE DE LA CONS- CIENCE	CONVUL- SION	NEURO MUSCU- LAIRE	SENSO- RIELS V AU	DIVERS
1	ALBRIGHT		+	+			
1	BALLIN				+		
1	BEAR		+				troubles EEG
1	BELL		+	+			
1	BRADLOW et COLL				+		
1	CASTAIGNE Et COLL				+		Paraplégie
3	DEBRE		1 cas	1 cas	1 cas		1 cas de RM
1	DODD	+		+			Oedème au F.D.
1	DOWLING					+	Syndrome méningé
1	CHARBONNE ET COLL		+	+		+	Trouble EEG
25 cas	EDWARD DAUM						24 cas trouble LCF 1 cas trouble EEG
50	EITNGER	2 cas	3 cas		2 cas		5 cas simil. un AVC
1	GOLDMAN ET COLL				+		
1	DURHAM				+		
1	HAMMON					+	
1	HANNON				+		
3	HODGKIN		1 cas				Trouble EEG
33	KARPATI	7 Cas	2 cas		10 cas		1 cas simil AVC
1	KENUTH		+	+	+		Signe de Babinski
1	LEHRER						Trouble EEG

N° DES CAS	AUTEURS	CEPHALEE	TROUBLE DE LA CONSCIENCE	CONVULSION	NEUROMUSCULAIRE	SENSO-RIELS V AU	DIVERS
1	LIEVRE J.E. ET COLL		+	+	+		Méningiome et Hypercalcémie Trouble EEG
4	LIEVRE L.				4 cas	1 cas	
1	LYNCH		+		+		Ataxie corébuleuse aiguë troubles EEG
1	LEMAN		+			+	Trouble EEG
1	MANIGAN		+		+		Trouble EEG
1	MAIDE				+		
8	MOURE		4 cas	1 cas	1 cas		Trouble EEG
1	MURPHY ET COLL				+		Signe de BABINSKI
1	NICK ET COLL	+	+		+	+	Syndro fucale trouble EEG
1	WAIFEX		+				
45	REYKEWART	4 cas	21 cas		18 cas		
2	RICHET				2 cas		
10	SCHILSINGER ET COLL		+++	+++			6 cas de RM 1 cas trouble LCR
2	SCHNEIDER				2 cas		
4	SIMPSON					3 cas	1 cas d'aphoxie
1	STREETO	+			+	+	Trouble simulant une insuffisance basilaire
1	THELANGET			+	+		Aphasie + trouble similant AVC
1	THOMAS		+				
33	VICAL				+++		
1	YENDT					+	



FREQUENCE DES DIFFERENTS SIGNES NEUROLOGIQUES DE L'HYPERCALCEMIE

(SYNTHESE SUR 200 CAS QUI PRESENTENT DES SIGNES NERVEUX)

VI - LES OBSERVATIONS

VI - LES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Madame P....74 ans, hospitalisé dans le service du Pr. ECHAPAS
le 22-8-74.

Antécédent :

- opéré d'une lithiase urétérale 8 mois avant cette hospitalisation, à la suite des épisodes de colique néphrétique.
- cystite, crises intermittentes depuis 3 ans.
- dysphagie

Histoire de la maladie :

Le 11-7-74, une crise de cystite amène la malade à consulter son médecin qui note :

- une céphalée
- des troubles de la vision
- des agitations importantes
- une HTA à 30/19.

et il demande son hospitalisation dans un service de médecine générale (Pr BOLLINELI) où on note :

- signes fonctionnels :

- . une asthénie tenace et importante
- . des douleurs musculaires au niveau des membres inférieurs
- . une anorexie et des constipations
- . des douleurs au niveau de l'ischéon droit

- Examen clinique :

- . des douleurs au niveau des fosses lombaires
- . des douleurs au niveau de l'ischéon D.

- . des douleurs au niveau de la charnière lombo-sacrée
- . des douleurs au niveau de l'omoplate
- . une parésie des membres inférieurs

- Consultation du psychiatre :

- . syndrome démentiel

- Examens biologiques

- . calcémie : 136 mg/l
- . calciurie : normale
- . Cléarence de la créatinine : 30 ml/mm
- . Cléarence du phosphore couplé : 6,1 ml/mm
- . urémie : 0,6

Fin juillet 74, et toujours dans le service du Pr BOLLINELLI on

note :

- sur le plan clinique :

- . une HTA
- . des troubles du comportement avec état confusionnel
- . les mêmes douleurs osseuses et musculaires.
- . une asthénie intense
- . des brûlures à la miction avec POLLAKOURIE

- sur le plan biologique

- . calcémie : 120 mg/l
- . phosphorémie : 30 mg/l
- . urémie : normale.

- sur le plan radiologique

- . crâne, mains et bassin : images de déminéralisations diffuses
- . des calcifications artérielles surtout au niveau de l'aorte (malade âgée).

- ponction biopsie osseuse :

- . au niveau de l'os iliaque droit et du trochanter : pas d'images d'extension tumorale mais des images d'ostéolyses très discrètes

qui permettent d'authentifier le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

- E.C.G. normal
- Exploration fonctionnelle respiratoire normale.

La malade est opérée le 28 - 8 - 74 d'une parathyroïdectomie et l'examen anatomo-pathologique trouve une hyperplasie avec une image suspecte d'adénome parathyroïdien.

L'état de la malade s'améliore après l'intervention et la calcémie retombe à 80 mg/l.

OBSERVATION N° 2

M. LE... 58 ans, fonctionnaire

- Antécédent : Pancréatite en 1957

Abcès du poumon en 1962 (opéré)

- Histoire de la maladie

Le 10-6-72 M. LE... a été hospitalisé dans une clinique privée à Toulouse pour une névralgie cervico-brachiale gauche avec discarthrose au niveau de C5 - C6 visible à la radiographie de la colonne cervicale, lors de cette hospitalisation, un traitement par : repos, ramage et extension cervicale, a permis d'améliorer cette névralgie, mais d'autre part, un certain nombre des troubles d'autre nature, a été noté, ces troubles consistaient en une élévation brusque de la calcémie qui atteint les chiffres suivants :

- le 10-6-72 : calcémie : 106 mg/l
- le 14-6-72 : " : 134 mg/l
- le 20-6-72 : " : 144 mg/l

d'autre part, le bilan biologique effectué montrait :

- la phosphorémie à 21 mg/l
- la calciurie à 451 mg/24 h
- la phosphaturie à 1011 mg/h

le reste du bilan électrolytique était normal.

- la FN normale

- l'examen radiologique de la colonne vertébrale montrait les discarthroses avec des processus de production ostéophytiques au niveau de la colonne dorsale.

- les clichés des mains et des poignets montraient des images d'aspect géodiques des grands os des deux côtés.

- L'E.C.G. était normal.

Parallèlement à ces constatations, on notait l'apparition des troubles psychiques et de la conscience importants avec confusion, désorientation, temporo-spatiale qui coexistaient avec une calcémie à 144mg/l.

Le malade est opéré d'un adénome parathyroïdien le 22-6-72.

L'examen anatomo-pathologique confirme la nature de l'adénome.

Après l'opération, la calcémie baisse à 80-100 mg/l.

La phosphorémie augmente à 44 mg/l.

D'autre part, la confusion et la désorientation temporo-spatiale disparaissent mais un état de névrose anxieuse aiguë, dans un cadre d'atteinte somatique récente, persiste avec un état de trauma affectif et un état mélancolique.

OBSERVATION N° 3

M. P.O.... 22 ans, agent EDF

hospitalisé le 1-2-70 dans le service de M. ECHAPAS.

- Antécédent : colique néphrétique depuis deux ans

A L'U.I.V. signe d'ectasie canaliculaire précaléciel au moment de l'hospitalisation on note :

- asthénie moyenne
- altération de l'état général
- troubles caractériels avec énervement et réactions anti-familiales.

Examen biologique :

- calcémie : 104
- cléarance de la créatinine (cléarance du phosphore) + 0,21
- RTP basse à 0,76

Radio osseuse : normale

- intervention sur les parathyroïdes le 6-2-70 découvre un adénome parathyroïdien.

- évolution post opératoire
 - . Calcémie baisse à 99 mg/l
 - . phosphorémie à 28 mg/l

Deux mois plus tard : état général normal

état psychique amélioré

bilan biologique normal

Deux ans plus tard : répartition des signes rénaux signes psychiques
et sans évidence des signes d'hyperparathyroïdie mais le tout rentre en
ordre dans peu de temps.

OBSERVATION N° 4

M. OU... 62 ans retraité (agent technique d'aviation) hospitalisé le 3-4-74 dans le service du Pr GERAUD.

Antécédent :

- 1955 : sciatalgie droite : traitée et améliorée mais persistance des épisodes douloureux intermittentes.

- 1968 : apparition des troubles de l'équilibre avec lypothymie au lever d'une façon inconstante mais dans la fréquence de leur survenue augmente avec le temps (une fois tous les 15 jours, au début, puis deviennent quotidiennes.)

- le malade a présenté 3-4 vertiges vrais avec rotation des objets.

- sensation de brouillard à distance sans héméanopsie avec étourdissement quand il fléchit la tête.

- 1972 : douleurs au niveau du MI gauche.

- Janvier 1974 : apparition progressive des troubles de la marche nécessitant l'utilisation d'une canne car le malade se sent toujours attiré vers l'avant.

En raison de ces troubles, le malade consulte le Pr GERAUD qui préfère l'hospitaliser dans son service.

- Examen clinique

- Vigilance et conscience : malade conscient

interrogatoire assez difficile, le malade parle normalement mais ne répond pas à toutes les questions.

- mobilité volontaire : assez limitée, certains mouvements sont effectués avec difficulté .

- force musculaire segmentaire : déficit au niveau du MID

La marche sur pointe des pieds difficile.

la marche sur talons impossible

- passage de la position couchée à la position assise difficile.
- diminution légère de la force musculaire du pied droit par rapport au pied gauche.
- Tonus musculaire : normal
- ROT : Vif à D.
- Sensibilité : superficielle : normale
profonde : normale
- Equilibre : pas de signe de ROMBERG, mais oscillations.
- Epreuves cinétiques : normales
- La marche : le malade traîne les M.I., surtout le M.I. D. et le lève pour marquer le pas.

Habituellement le malade se sert d'une canne, marche à petits pas, les M.I. sont raides.

Ces troubles de la marche s'accompagnent d'une fatigabilité musculaire importante avec douleur au bout de quelques minutes.

- Examen des nerfs crâniens : on note une baisse de l'acuité visuelle, avec sensation de brouillard assez fréquente.

- F.O. : hémorragie (Stade III)

- Etude des fonctions supérieures : il s'agit d'un malade parlant normalement, mais extrêmement lent, avec attitude béate, tranquille avec un certain degré de désorientation temporo-spatiale : incapable de dire la date et de se situer exactement dans l'hôpital.

Il présente des troubles importants de la mémoire : âge de la retraite, ses activités récentes et antérieures.

- Etude de l'aphasie : quelques difficultés d'élocution (depuis un an environ)

- Examens généraux :

- cardio-vasculaire : HTA à 20/14
- respiratoire : normal
- digestif : normal
- uro-génital : pyurie et hématurie en 1973 actuellement normal

TR : prostate légèrement augmentée de volume

- ostéoarticulaire : mouvements limités
- cutanéomuqueux : prurit de forte intensité

Bilan biologique :

- Calcémie : 105 et 117 mg/l
- Phosphorémie : 25 mg/l
- Urémie : élevée à 0,57 g/l
- Créatinémie : 17,9 mg/l
- Exploration radiologique

Radio sans préparation de l'abdomen et du squelette : lésions de L5, méphrocalcinose au niveau de deux aires rénales.

- Urotomographie : normale à part la néphrocalcinose

- Encéphalographie gazeuse fractionnée : montre un dolichotronic basilaire présentant une empreinte dans le 3eme ventricule, une dilatation ventriculaire et une dilatation des sillons corticaux, l'air n'arrivant pas jusqu'à la convexité. Ceci pose le problème de lésion vasculaire d'une part, d'atrophie cérébrale corticale et préventriculaire d'autre part, ou éventuellement d'une hydrocéphalie à pression normale (Pr ROULEAU).

Examens électriques

- E.E.G. tracés anormaux, sur toutes les régions qui ont des tracés identiques on se trouve devant des activités delta prédominantes quelquefois très lentes puisque leur fréquence s'abaisse à 1 cycle/seconde. Sur ces ondes delta souvent polymorphes persistent quelques éléments thêta ou même alpha. Un tel E.E.G. traduit une souffrance cérébrale considérable faisant craindre l'éminence d'un accident vasculaire cérébral (Pr GREEZES).

- E.M.G. : à D éminence thénar et hypothénar, Jambier antérieur, pédieux.

- à G . : grand palmaire adducteur du pouce éminence thénar et hypothénar quadiceps, pédieux.

- houppe du menton

Aucun signe myogène n'est retrouvé, mais il existe des signes d'atteinte du 2ème neurone au niveau des extrémités, il pourrait donc bien s'agir d'un syndrome paranéoplasique mais les vitesses de conduction restent tout de même très peu perturbées (Dr ARBUS).

- Examen psychologique :

Le malade se présente comme très fatigable avec une grande faiblesse de l'attention qui évoque un affaiblissement global des fonctions intellectuelles ; cependant, il y a une difficulté plus importante sur le versant praxie constructive.

- La P.B.O. : pratiquée le 22 mai 1974 est en faveur d'une hyperparathyroïdie.

Le malade est adressé au Service de chirurgie thoracique pour être opéré d'un adénome de la parathyroïdie.

SYNTHESE DES OBSERVATIONS

Nos observations portent sur 4 cas d'hypercalcémie dont les étiologies correspondent à des hyperparathyroïdies et ceci, nous le signalons tout de suite, est due à ce que le recrutement des cas s'est fait dans un service de neurologie, où nous avons trouvé un cas, et dans un service de chirurgie thoracique d'où la faible chance de trouver des cas d'hypercalcémie d'autre étiologie.

Dans ces quatre observations, nous constatons à côté des signes propres à l'hypercalcémie : signes rénaux et digestifs et les signes osseux caractéristiques de l'hyperparathyroïdie, une expression neuropsychique de l'augmentation du taux du calcium plasmatique. Cette expression s'encadre avec les différentes observations rapportées par les auteurs.

Ainsi, nous remarquons que :

La céphalée : a été rencontrée une seule fois et était diffuse et sans localisation précise.

Les troubles de la conscience : ont été retrouvés deux fois, sous forme de confusion et de désorientation temporo-spatiale, et dont leur apparition coïncide avec une augmentation brusque de la calcémie qui atteint en quelques jours, un taux très élevé : 144 mg/l.

Les troubles neuro-musculaires : sont les plus rencontrés dans nos observations, nous rencontrons l'asthénie dans trois cas, l'impotence musculaire et l'atteinte motrice périphérique dans deux cas et les douleurs musculaires dans un cas, ces troubles n'ont motivé l'hospitalisation que dans un seul cas (obs. N° 4) et où ils dominaient le tableau clinique.

Les troubles sensoriels : deux cas des troubles de la vision ont été rencontrés, mais l'âge de ces deux malades ne permet pas de conclure que l'hypercalcémie soit à leur origine.

Altérations de l'E.E.G. : une seule fois l'E.E.G. a été réalisée, et nous avons constaté des signes de ralentissement comparable avec ceux rapportés dans la littérature.

Altération E.M.G. : des signes neurogènes ont été rencontrés dans le seul cas où cet examen a été fait.

Les troubles psychiques : trois cas ont présenté des troubles psychiques mineurs, deux cas de confusion et un cas de trouble du comportement. Ce dernier cas, qui a été suivi pendant deux ans après la correction de la calcémie (obs N° 3) a trouvé que ces signes ont disparu complètement.

Signalons d'autre part que chez deux malades, de nos observations, des troubles démentiels ont été notés lors des consultations en psychiatrie.

Nous voyons ainsi que nos observations reflètent assez fidèlement les troubles déjà décrits.

VII - CONCLUSION

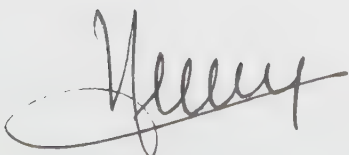
CONCLUSION

Les manifestations neuro-psychiques des hypercalcémies sont peu fréquentes par rapport aux autres signes de ce syndrome. Ces manifestations manquent de toute spécialité et peuvent réaliser des tableaux trompeurs. L'expérience prouve qu'une hypercalcémie à forme neuro-psychique est, dans la grande majorité des cas, un diagnostic biologique, c'est dire la nécessité, devant un tableau neurologique ou psychique qui ne fait pas sa preuve d'un bilan biologique complet, dans lequel doit figurer le dosage de la calcémie.

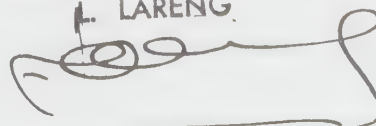
Le mécanisme d'action du calcium au niveau de la membrane cellulaire en général et de la fibre nerveuse et musculaire en particulier est mieux connu depuis une dizaine d'années. On s'est aperçu du rôle primordial du calcium dans l'excitabilité neuromusculaire. Par contre, les mécanismes pathogéniques des manifestations neuro-psychiques des hypercalcémies sont très mal connus et on en est réduit à des hypothèses. Le meilleur argument pour relier tel ou tel signe à l'hypercalcémie se trouve dans le fait que la correction de l'hypercalcémie fait disparaître ces signes.

Malgré la rareté de ce genre de manifestations cliniques, leur étude nous semble revêtir un certain intérêt puisque la découverte d'un tel diagnostic et d'un tel trouble électrolytique nous offre la possibilité de déboucher sur un traitement curatif et être à l'origine d'une guérison parfois inespérée.

J. GERAUD



Vu et Permis d'Imprimer
Toulouse, le 10 Avril 1975
Le Président de l'Université Paul-Sabatier

A. LARENG


VIII - BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AGUIE J.

Les hypercalcémies chez les malades hospitalisés dans un Service de Médecine interne.
Thèse Médecine, Toulouse, 1974.

2 - AGRAS S.

Primary hyperparathyroidism and psychosis.
Canad. Med. ass. J. 1964 - 91, 1366 - 1367

3 - ALANIS B.F., FLANAGAN F.

Myopathy and hypercalcemia occurring with carcinoma of kidney.
J.A.M.A. 171 : 1959 - 2076 - 2080

4 - ALBRIGHT F. et al :

Acute atrophy of bone (ostéoporosis) simulating hyperparathyroidism.
J. Clin Endocr 1 : 1941, 711 - 716.

5 - ALBRIGHT, REIFENSTEIN

The parathyroid glands and metabolic bone diseases.
Williams and Wilkins 1948.

6 - ALIOPOULOS M.A., VOELKEL E.F. MUNSON

Assay of human thyroid glands for thyrocalcitonin activity
J. Clin. Endocr. 1966, 26, 897.

7 - ANDERSON J.

The psychiatric aspects of disturbed calcium metabolism
Psychiatric aspects of Primary hyperparathyroidism.
Proc. Roy. Soc. Med. 1968, 61, 1123 - 1124.

- 8 - BAR W., USBECK W.
Der kalium, calcium and natrium spegel im Blutserum
pirntumorkranker Patienten.
Psychiat. Neurol. Med. Psychol. 1967, 19, 205 - 210

- 9 - BARTER F.C.
The parathyroid gland and its relation to Diseases of
nervous system.
Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 1953, 32 - 1

- 10 - BARTTER - C. FREDERIC
The parathyroid glands and its relations ship to
diseases of nervous system.
Pro. ass. Res. Nerv. and Ment. dis. 1953 - 32 1 - 20

- 11 - BAUER, FREYBERG
Vitamin D intoxication with metastatic calcifications

- 12 - BARTER F.C.
Osteoporosis ; Amer. J., Med 1957, 22, 797 - 806

- 13 - BEARE J.M., MILLER J. H.D.
Epileptiforme fits during calciferol therapy. Lancet
1951, 1, 884.

- 14 - BELL N.H., BARTTER F.C.,
Studies of Ca 47 metabolism in sarcoïdosis evidence
for increased sensitivity of bone to vitamin D.
Acta endocr , 1967, 54, 173 - 180

- 15 - BELANGER L.F., ROBICHON J.
Parathormone induced osteolysis in dog
J. Bone H. Surg. 1964, 46 A, 1008 - 1012.

- 16 - BELANGER L.F., RASMUSSEN H.
Inhibition of osteocytis osteolysis by thyrocalcitonin and
some antigrowth factors.
Proc. Parathyroid conf. 1968, 3, 156 - 1681.

17 - BERTHAUD - MAURAT

Le magnésium et les parathyroïdes.

Press. med. 69 1961, 1165 - 1168.

18 - BISCHOFF A., ESSLEN E.

Myopathy with primary hyperparathyroidism

Neurology (Minneap) 1965, 15, 64.

19 - BLACK B. M.

Tumours of the parathyroid glands, primary hyperparathyroidism.

Amer. J. Surg. 1958, 95, 395 - 403

20 - BOGDONOFF, WODDS, WHITE-ENGEL

Hyperparathyroidisme.

Am. J. med. 21, 583 - 596 1956.

21 - BORLE A.B.

Le métabolisme phosphocalcique in documents Geigy,

Acta clinica n° 2 - 1963.

22 - BORLE A.B.

Kinetic analyses of calcium mouvements in cell cultures.
Effect of calcium and parathyroid hormone in kidney cells.

J. Gen. Physiol 1970, 55, 163 - 186.

23 - BOTTIGER L.E.

Hypopotassemia in hyperparathyroidism.

Acta. med. Scand. 1954, 148, 51 - 56.

24 - BOUR J.

Le syndrome "hypercalcémie" Ses causes.

Rev. Prat. 1970, 20, 17, 2811 - 2816.

25 - BRADLOW B.A. et SEGEL N.

Acute parathyroidism with electrocardiographic changes.

Brit. med. J. 1956, 2, 197 - 200

- 26 - BRONNER F., THOMPSON D.D.
Urinary excretion of calcium in anesthezed dogs.
Fed. 1959, 18.
- 27 - BURKI K., VON COTTIER P., BANDI W., ANTENERI.
Bestimmung der vitamin D. AKLIVITAT bei hypermephrom mit
hypercalcämie syndrom heb. mde. Acta, 1963, 30, 615 - 627.
- 28 - BYWATERS E.G., DIXION A., ST J.T.
Joint lesions in hyperparathyroidism.
Ann. Rheum. Dis., 1963, 22, 171 - 187.
- 29 - CAMUS J.P., DEBIEVRE J. ET LIEVRE J.A.
Hypercalcémie et affection du système nerveux central.
Press. Med. 1974, 10, n° 3, 606.
- 30 - CANTAROW A.
Mineral metabolism in Ducan GIG. Diseases of changes.
Philadelphia 1959, P. 192 - 253.
- 31 - CASTAIGNE P., BUGÉ A., ESCOUROLLE R. et MARTIN
Adenome parathyroïdien évoluant sous la forme d'une paralyse diffuse et progressive opération, guérison.
Rev. neurol. 1962, 106, 5 - 13.
- 32 - CHAMBERS EL. GORDON G.S., GOLDMAN L. ET REIFENSTEIN E.G.
Tests for hyperparathyroidism.
J. Clin. endocr. metos. 1956, 16, 1507-1521.
- 33 - CHAMROUEN S.E.
Les manifestations neurologiques de l'hyperparathyroïdie,
à propos d'une observation.
Thèse médecine Paris 1962.
- 34 - CHAPLIN et coll.
Vitamine D intoxication. Am. J. Med. Sc. 221, 369 - 378
1951.

- 35 - CHARBONNE A, FEVE J.R., Mme DELOBEL R., MENAGER C. et PHERVOCHON J.
Un nouveau cas d'encéphalopathie hypercalcémique d'étiologie exceptionnelle (abus de poudre alcalin).
Rev. neurol. 1972 T127, n° 5, 537 - 544.
- 36 - CHIGOT P.L.
L'ostéose parathyroïdienne.
Marseille chirurgicale 1969, 21, 3, 250 - 257.
- 37 - CHIGOT P.L.T., GRUNER M.
Conditions diagnostiques et pronostic lointain de 100 hyperparathyroïdies primaires (adénomes).
Mem. Acad. Chir, 1969, 95, 30, 862 - 868.
- 38 - CHASE L.R. NELSON G.L., AURBACH G.D.
Pseudohypoparathyroïdism. Defective excretion of 3 - 5 AMP in reponse to parathyroïd hormone
J. Clin.invest. 1969, 48 - 1832 - 1844.
- 39 - COLLIP J.B.
Parathyroïd glands, medicine 5, 1 - 57, feb. 1926.
- 40 - CONNOR T.B., THOMAS W.C., HOWARD J.E.
The etiology of hypercalcemia associated with long carcinoma.
J. Clin. invest. 1956, 35, 697 - 698.
- 41 - COPE O., NARDI G.L., AND CASTELMAN B.
Carcinoma of parathyroïd glands.
Ann. Surg. 138, 661 - 671, 1953.
- 42 - COPE O. ET BARNES B.
Carcinoma of the parathyroïd glande.
J. A. M. A. 178, 6, 1961, 556-559.
- 43 - COPP DH., CAMERON E.C. CHEMEY B.A., DAVIDSON A.G.F., HENZE K.G.
Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroïd that lowers blood calcium. Endocrinology, 1962, 70, 638 - 649.

- 44 - COPP DH., MODHADAM H. MENSON E.D. MAC PHERSON GD.
The parathyroids and calcium hemeostasis.
In geep and talmah 1961, 203 - 219.
- 45 - DEBRE A., BRISSAUD
Action de la vitamine D administrée à dose trop forte
chez l'enfant.
Ann. med. 50, 1949, 417 - 489.
- 46 - DECOURT J., MASMONTAIL F. et GUILLAUMIN CH. O.
Sur un cas d'ostéose fibrokystique du type recklinghausen
avec hypocalcémie, origine carentielle.
Prabable. Bull. et mem. soc. med. hop., PARIS 1942 58,
201 - 203.
- 47 - DECOURT J., GILBER-DREYFUS
Métabolisme phospho-calcique : Journée endocrinologique
de la pitié, PARIS 4, 5, 6 juin 1970.
- 48 - DELAY J., BOITELLE G. LEULIER R.
A propos des troubles mentaux d'origine parathyroïdienne.
Ann. medico-psych. 1948, 106, 334 - 339.
- 49 - DELAY J., LEMPERIERE T., FELINE A., MOREAU C.
Les troubles psychiques de l'hyperparathyroïdisme primitif,
à propos d'une observation personnelle.
Soc. med. hop. PARIS Séance 13 fev. 1970
- 50 - DENT CE.
Some problems of hyperparathyroïdism : brit. mde. j.
1962, 2, 1419 - 1424 et 1495 - 1500.
- 51 - DENTE C.E., HARPER C.M.
Plasma alkaline phosphate in normal adults and patients
with primary hyperparathyroïdism.
Lancet 1962, 559 - 590

52 - DENT C.E.

The hydrocortisone test in primary and tertiary hyperparathyroidism.

Lancet 1968, 2, 7569, 662 - 664

53 - DERBYSHIRE R.C. AND ANGLE R.M.

A cute hyperparathyroidism : case report amer. Surg. J. 26, 1960, 166 - 170.

54 - DELUCA H.F.

The function of vitamin D and its relationship to parathyroidhormone and calcitonin.

Calcitonin 1969. Proceedings of the second international symposium.

W. HEIMANN medical Books LID London 1970, p 205.

55 - DODD K., GRAUBARTH H., RAPOPORT S.

Hypercalcemia nephropathy and encephalopathy following immobilization.

Pediatrics 6, 124, 1950.

56 - EDWARDS C.A., DAUM S.M.

Incrased spinal fluid protein in hyperparathyroidism and other hypercalcemix states.

A.M.A. Arch. Intern med. 104, 1959, 29 - 36.

57 - DITINGER L.

Hyperparathyroidism with mental changes Nord med. J.14,1942, 1548.

58 - ELLIOT

Brain tissue respiration and glycolysis. ELLIOT and al's neuro-biochemistry C. Thomas Springfield 1955.

59 - ELLMAN P.H., PARFITT A.M.

The ressemblence between sarcoïdosis with hypercalcimia and hyperparathyroidism. Brit. med. J. 2., 1960, 108 - 110

60 - FARAH M.

Cancer de la glande parathyroïdienne revue de la littérature et commentaires à propos d'un cas compliqué de métastase pulmonaire. Press. med. 1970, 78, 52, 2329 - 2332.

61 - FELDMAN F.

Psychosis cushing's syndrome and hyperparathyroidism
Canada med. ass. J. 1968, 98, 508 - 511

62 - FITZTE-HALLMAN BL

Mental changes associated with hyperparathyroidism;
Arch. int. med. 89, 1952, 547 - 557

63 - FLANAGAN B., NICHOLS G.

Jr : bone matrix tworn over and balance in vitro. I.
The effect of parathyroid hormone and thyrocalcitonin.
J. Clin. invest. 1969, 48, 595 - 606.

64 - FRAM B., DURHAM R.

Simultaneous hyperthyroidism and hyperparathyroidism
Amer. J. Med. 1959, 27, 5, 824 - 825

65 - FRAMES B., HEINZ E.G., BLOCK M.A., MANSON G.A.

Myopathy in hyperparathyroidism observations in three
patients.
ann. inter. med. 1968, 68, 1022.

66 - FRANKENHAUSE B. HODGKIN AL.

The effect of calcium on myélinated nerve-fibres.
J. Physiol. 137, 1957, 218 - 245

67 - FORTINEAU J.

A propos d'un cas d'hyperparathyroïdie révélée par des
troubles neuromusculaires.
Thèse médecine Paris 1962.

- 68 - GAILLARD P.J.
Bone studies with thyrocalcitonine.
Proc. kon. ned. Akad. Wit. series C 1967, 70, 309 - 320
- 69 - GLOBUS DL., KESSLER R.H., THOMPSON D.D.
Localisation of calcium transport in the nephron of the dog. Fed. Proc. 1959, 18 - 53.
- 70 - GOLDMAN L.
Unusual manifestations of hyperparathyroidism.
Sury. Gynec. obst. 1955, 100, 675 - 689.
- 71 - GOLDSMITH R.S.
Differential diagnosis of hypercalcemia.
New Eng. J. Med. 1966, 274, 674 - 676.
- 72 - GOLDSMITH R.S., INGBAN S.H.
Inorganic phosphate treatment of hypercalcemia of diverse étiologie.
New Eng. J. Med. 1966, 274, 1 - 7
- 73 - GOODMAN L.S., GILMAR A.
The pharmacological basis of therapeutic
C. MACMILLAN 4^e édition 1971.
- 74 - GRIMES B.J., FISHER B., FINN F., OANOWSKI T.S.
Steroid resistant hypercalcemia and parathyroid hyperplasia in nonosseous cancer.
Acta endoc. (kbh) 1967, 56, 510 - 520
- 75 - GUTMAN
Synthèse des thyrocalcitonines.
Heb. Chim. acta 51, 1155 - 1158, 1968.
- 76 - HAMBURGER J., CHICOT P.L., PERY J.P., AMIEL C., MASSON M.
Diagnostic de l'hyperparathyroïdisme primaire chez les sujets atteints de lithiase rénale ou de nephrocalcinose.
J. d'ural et nephro. 1963, 69, 533 - 549.

- 77 - HANNON R., SHOIR E., MAC CLELAN W.S., DUBOIS E.F.
A case of ostéite fibrosa cystica (ostéomalacia ?) with évidence of hyperactivity of the parathyroïd bodies ; métabolic study J. Clin. invest. 1930, 8, 215 - 227
- 78 - HARRIS W.H., HEANY R.P.
Skeletal renewal and metabolic bone disease.
New Eng. J. Med. 1969, 280, 193 - 202, 253 - 259, 303 - 311
- 79 - HANNEMAN Ph., DEMPSEY E.F., CAROLL A.J., ALBRIGHT F.
The cause of hypercalciuria in sarcoïd and its traitement with cortisone and sodium phytate.
J. Clin. Invest. 1956, 35, 1229 - 1242.
- 80 - HARMON
Parathyroïd adenoma in a child. (report of a case presenting as central nervous system disease and complicated by magnesium deficiency).
Am. J; dis. Child 91, 1956, 313 - 325.
- 81 - HEATON F.W., PARSONS F.M.
The metabolism effect of high magnesium intake,
Clin. sci. 21, 273 - 84
- 82 - HECH A.F., CONNOR T.B., STAUFFER J.C., BAUMGARDNER GR
Reversible muscular atrophy in hyperparathyroïdism.
Neurology (minneap) 1964, 14, n° 3, 256.
- 83 - HEEDMAN P.A., STRENSTROMG
Clinical findings in patients with hypercalcemia a preliminary investigation based on biochemical screening
Acta med. Scand. 1973, 193, 167 - 173
- 84 - HELLSTROM J., IVEMARK BI.
Primary hyperparathyroïdism clinical and structural findings in 138 cases.
Acta chir. scand. 1962, sup. 293.

85 - HENRAD J.C.

Les hypercalcémies : définition, mécanisme, manifestations
Press. med. 1971, 79, 2033 - 2025.

86 - HIOCO D.

Effet métabolique de l'administration prolongée de calcitonine chez l'homme.
Ann. endocr. 31, 1970, 707 - 614.

87 - HIOCO D.

Traitement de l'hypercalcémie dans l'actualité rhumatologique 1970.

88 - HIOCO D., MAZABRAUD DESEZE LISCHITWITZ

Press. med. 69, 1961, 153 - 156

89 - HIOCO D., SAMUEL J.

L'ion phosphate en biologie et thérapeutique
scm. Hop. Paris 46, 503 - 508, 1970.

90 - HIRSCH P.F., GAUTHIER G.F., MUNSON P.L.

Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factor affecting response to parathyroidectomy in rats. Endocrinology 1963, 73, 244 - 252

91 - HIRCH P.F., AND MUNSON P.L.

Thyrocalcitonine
Physiol. Rev. 1969, 49, 548 - 622

92 HODGKIN A.L. AND HUXLEY A.F.

Quantitative description of membrane current and its application to condition and excitation in nerve.
J. Physiol. 117, 500 - 544 1952.

93 - HODKIN A.L.

The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle,
Biol. Rev. 26, 339 - 409. 1951

- 94 - HODKIN A.L., HUXLEY
Resting and action potentials in single nerve fibres.
J. Physiol 104, 176 - 195, 1945
- 95 - HODGKINSON A
Biochemical aspects of primary hyperparathyroidism : an
analysis of 50 cases.
Clin. sci. 1963 - 25, 251 - 242.
- 96 - HOKADAY T.D.
Catatonic stupor in elderly woman with hyperparathyroidism.
Brit. med. J. 1966, 5479, 87 - 85.
- 97 - HOWARD J.E.
Present knowledge of parathyroid function with special
emphasis upon its limitations on woolstenhom dans o'connor 1953, 296 - 217
- 98 - HOWARD J., HOPKINS T.R., CONNOR T.B.
Physiologic responses to injection of calcium salts.
J. Clin. endocr. metab. 1953, 13, 1 - 19.
- 99 - HOWARD J.E., FOLLIS R.M., YENDTER CONNOR T.B.
Hyperparathyroidism remission due to necrosis of adenoma
J. Clin. endoc. metab. 1953, a, 13, 997 - 1008
- 100 - HUNTER D., TURNBUL
Hyperparathyroidism generalized osteitis fibrowith multiple osteoclestoma.
Proc. roy. soc. med. (clin. sect). 24, 1931, 486 - 496.
- 101 - HYDE R.D., VAUGHAN JONES R., MACSWINEY PRUNTY F.T.G.
Investigation of hyperparathyroidism in the absence of bone disease. Lancet 1960, 1, 250 - 255.

102 - JACKSON J., DANCATER C.P.

Observations of the effects of vitamin D in man including the relation to cortisone.

J. Clin. endocr. 1962, 22, 195 - 211

103 - JUSTIN BESANCON DLOTZ HP. HEREAULT

L'ostéose hyperparathyroïdienne, heureux effets de la thyroïdectomie.

Bulle. Soc. med. hop. PARIS 1951, 996 - 1005.

104 - KARPATI G., FRAME B.

Neuropsychiatric disorders in primary hyperparathyroidism.

Arch. of neurol. 1954, 10, 387 - 397.

105 - KEATING P.

Diagnosis of primary hyperparathyroidism

J.A.M.A. 178 : 547 - 555, 1961.

106 - KLEEMAN CG., ROCKNEY R.E., MAXWELL M.H.

The effect of parathyroid extract on the renal clearance of diffusible calcium.

J. Clin. invest. 37, 901.

107 - KLEEMAN C.R., BOHANNAN J., BERSTEIN D., LINGS MAXWELL N.H.

Effect of variation in sodium intake on calcium excretion in normal human proc. soc. esp. biol. N.Y. 115, 29 - 32

108 - KLEINFELD G.

A clinical and pathological study of 63 functioning parathyroid tumors cancer, 1959, 12, 902 - 911.

109 - KLEINFELD M., STEIN E. AND MEYERS S.

Effects of barium chloride on resting and action potentials of ventricular fibers of the frog.

Circulation Res. 1954, 2, 288 - 493.

110 - KLOTZ H.P.

Les hypercalcémies d'origine thérapeutique chez les thyroparathyroïdectomisés.

Ann. endocr. 1966, 27, 2, 167 - 172.

111 - KLOTZ H.P.

Hypercalcémie et thyroïdectomie rev. prat. 1970.

112 - KNUTH W.P. AND KISMER P.

Symetrical cerebral calcification associated with parathyroïd adenome

J.A.M.A. 1956, 162 : 462 - 464.

113 - LAFFERTY F.W.

Pseudo-hyperparathyroïdisme medecine 1966, 45, 247 - 260

114 - LAGRUE G.

Les conséquences rénales de l'apport exagéré de sels calciques et alcadin (syndrome de BURNETT)

Rev. Prat. 1970, 17, 2845 - 2851

115 - LAMY NEZELO FAURE JAMMET AUSSANAIRE

La forme sévère de l'hypercalcémie idiopathique (2 observations anatomo-cliniques).

Arch. Franc. ped. 15, 1958, 1001 - 1024.

116 - LEDERER J.

Abrégé de la pathologie endocrinienne et métabolique

1959, Masson et Ci, PARIS

117 - LEHRER G.M. AND LEWITT M.F.

Neuropsychiatric presentation of hypercalcemia

J. Mount. Sinai hospital 1960, 27 , 10 - 18

118 - LEMAN J., DONATELLI J.R.

Calcium intoxication due to primary hyperparathyroïdism medical and surgical emergency.

Ann. Intern. med. 1964, 60, 4, 447 - 461.

119 - LIEVRE J.A.

L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques
Thèse Médecine Paris 1931.

120 - LIEVRE J.A.

L'hyperparathyroïdisme press. Mde. 1957, 65, n° 89
2011 - 201

121 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., BRIFFORD

Le métabolisme phosphocalcique dans l'hyperparathyroïdisme
Analyse des 50 cas personnels (1958/1965)
Press. med. 75, I, 5 - 9 1967

122 - LEE G.M. MAC ELHINNEY W.T. GALL E.A.

Unusual manifestations of parathyroid adenoma A.M.A.
Arch. Surg. 1955, 71, 475 - 485.

123 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., JOUBLIN M., SCHAEFFER A.

Hypercalcémie et méningiome le diagnostic différentiel
des manifestations nerveuses de l'hypercalcémie.
Revue de Rhum. 1970, 37, n° 3, 207 - 211.

124 - LICHTWITZ A. DESEZE S., HIOCO D, BORDLHER P. PARLIER R.

Diagnostic biochimique des hyperparathyroïdies primitives
Sem. Hôp de Paris 1960, 36, 3022 - 3035.

125 - LICHWITZ A., PARLIER R.

Calcium et maladies métaboliques de l'os : 3 volumes
expansion scientifique française 1964.

126 - LISCHITWIZA ET PARLIER

Le métabolisme phosphocalcique et les parathyroïdes
Press. Med. 1967, 35, et 67, 137 1959.

127 - LOWENBERG H., GINSBURD T.M.

The hypercalcemia report of case Jama 99 1952 - 1166.

128 - LYNCH, LEMON, HENN

Vitamin D intoxication patient with hypoparathyroidism
Arch. inter. med. 1964, 114, 375 - 380

129 - LARCAN A.

Valeur séméologique de l'hypercalcémie
Press. Méd. 1967, 75, n° 3, I, 123 - 124

130 - MACINTYRE ROBINSON C.J., MARTIN IJ., METTHENS

Mode of action of thyrocalcitonine.
J. Endocr. 1967, 39, 71 - 79

131 - MALM OJ

Calcium requirement and adaptation in adult men. scand.
J. Clin. Lab. Invest. 1968, 10 - 36.

132 - MANIGRAND G., DELARUE R., FOULOND DEPARIS M

Hypercalcémie et anomalie électroencéphalographiques à
propos d'une observation de maladie KAHLER avec hyper-
calcémie.
Sem. des hop Paris 1969, 45 n° 2 2026 - 2050

133 - MARCUS R., AURBACH G.D.

Bivassay of parathyroid hormone in vitro with a stable
preparation of adenylcyclase from rat kidney endocrino-
logy 1969, 85, 801 - 810

134 - MEDEJEL A.

Manifestations neuro-psychiatriques de l'hyperparathy-
roidism à propos d'un cas.
Thèse Medecine Poitiers N° 13 - 1971.

135 - MELVAN KEW, WOELKEL E.F.

Stimulation of calcitonin secretion by guocagon and
calcium : 5st meeting endocrin soc. P102, abq. 144 - 1969.

136 - MILHAUD G. AUBERT J.P.

Etude des voies générales du métabolisme calcique chez
l'homme. Radioisotopie in scientific research confrence
de Paris vol IV 120 Pages, Pergamon Press. UNESCO Paris
1957

137 - MICHAUD G., JOB J.C.

Trhyrocalcitonine : effect on idiopathichypercalcemia
science, 1966, 154, 974.

138 - MICHAUD G., OWEN M., BLACKWOOD H.J.J.

Les tissus calcifiés (V° symposium european) vol. 1
Paris SEDES 1968.

139 - MICHAUD G., LITSIEN MING MOUKHRAR S.

Synergie et antagonisme de la thyroxine, de la parathor-
mone et de la calcitonine sur la calcémie et la phosphatémie.
C.R. acad. Sci. Paris 1967 - 164, 846 - 849

140 - MIROUZ et COLL

Neuropathie périphérique parathyroïdienne.
Journ. med. Montpellier 1967, n° 4, 176

141 - MONSAIIGEON ET COLL

Hyperparathyroïdie à forme rénale et neuromusculaire.
Lyon Chirurgical 1968, n° 4 688 - 694

142 - MOULENGUET P., LIEURE J.A.

Etude d'un cas d'ostéose parathyroïdienne.
Journal de chirurgie 1959, 53, 161 - 175.

143 - MOURE J.M.B.

The E.E.G. in hypercalcemia arch. of neurol. 1967, 17,
34 - 51.

144 - NAVARRANNE P.

Delire polymorphe pré et post opératoire au cours d'un
hyperparathyroïde primitif.
Ann. med. 1968, I, 418 - 424.

145 - NIELSEN H.

Familial occurence gastro intestinal symptoms and mental
disturbance in hyper parathyroïdien.
Acta. Méd. Scand. 1955, 151, 359 - 366

- 146 - NEUMAN W.F.
Blood bone exchange in bone biodynamic FROST 1964,
393 - 408
- 147 - NORDIN B.E. In FLEISCH H., BLACKWOOD H.J.J., OWEN M.
Calcified tissues.
New York, springer Verlay 1965 p 226.
- 148 - PETERSEN P.
The Psychiatric of primary hyperparathyroidism.
A contribution of the Psycho-Pathology of disorders of
calcium metabolism
Monoger. Neurol. Psychiatric.
1967, 120, 1 - 86 (BERLIN).
- 149 - PETERSON P.
Psychiatric desordre in primary hyperparathyroidism.
J. Clin. Endocr. 1968, 28, 1491 - 1493.
- 150 - PICKLEMAN J.R., STRAUSS IIFH., FORLAND M., PALOYAN E.
Thiazide induced parathyroid stimulation.
Metabolism 1969, 18, 867 - 873.
- 151 - RASMUSSEN H., OGATA E.,
Parathyroid hormone and the reaction of metochondria
to cations.
Biochemistry, 1966, 5, 733 - 737.
- 152 - REILLY EL
Mental symptomes in hyperparathyroidism
(A report of 3 cases). Dis. New system 1965, 26, 361-363
- 153 - REINFRANK R.F.
Primary hyperparathyroidism with depression.
Arch. Intern. med. 1961, 606 - 610.

154 - RICHET G.

Manifestations rénales de l'hyperparathyroïdie.

Rev. Prat. 1966, 16, 211 - 229.

155 - RIDDICK F.A. ET REISS E.

Hyperparathyroidism : analysis of recent experiences,
clinical spectrum and diagnosis tests.

Ann. of int. med. 1962, 56, 183 - 197.

156 - ROJAS HERNANDEZ G., BALSAN S. ROYER P.

Action de l'hormone de croissance humaine sur la calciurie.

Ann. Pediat. 1967, 43, 298 - 306, 307 - 310.

157 - ROYER P.

Hypercalcémie et intoxication à la vitamine D.

Rev. Prat. 1970, 20, 17, 2839 - 2942.

158 - RYCKEWAERT A., ET LEMAIRE V.

Les manifestations du syndrome hypercalcémie.

Analyse de 45 cas d'hypercalcémie.

Sem. Hôp. Paris, 1973, 124, 1731 - 1738

159 - SCHACHTER D., KIMBERG D.V. AND SCHENKER H.

Active transport of calcium by intestine : oution and
bio-assay of vitamine D.

Am. J. Physiol., 1961, 200, 1263 - 1271

160 - SCHLESINGER B.E., BUTTLER N.R., BLACK J.A.

Severe type of infantile hypercalcemia.

Brit. med. J. 1956, 1, 127 - 134

161 - SCHNEIDER R.W., BOBNETT A.H.

Diagnosis of obscure hyperparathyroidism.

Cleveland clin. Quart. 1951, 18, 66 - 71

- 162 - SEZES DE HUBAULT A., KAHN M.F., WELFLING J., JAFFRES R., SOLNICA J. MITROVIC D.
Les arthropaties des hémochromatoses.
Sem. hop. Paris, 1966, 42, 2461 - 2471
- 163 - SIMPSON J.A.
Aphonia and diapress in hyperparathyroïdism, brit. med. J. 1., 1954, 494 - 496
- 164 - STERN PH., BELL NH.
Effects of glucagon on serum calcium in rat and bone resorption in tissu culture.
Endocrinology 1970, 87, 111 - 117
- 165 - STOERK H.C.
Parathyroïd activity in hydrocortison injected rats.
Presended at a symposium on diseases of connectiv tissue. Habreman medical college and hospital Philadel-
phia dec. 1960.
- 166 - STREETO J.M.
Acute hypercalcémie simulating basilar artery insuffi-
sancy. New Engl. J. med. 1969, 280, 8, 427 - 429.
- 167 - STREETS J.M.
renal cortical adenylcyclase : effecty of parathyroïd
hormone and calcium. Metabolism 1969, 18, 968 - 973.
- 168 - NICK J. BAROUCHE P., REIGNIER A., NICOLLE M., MIGNOT B.
manifestations neurologiques focalisées au cours d'une
hypercalcémie iatrogène.
Rev. neurol. 1971, T 125, N° 1, 15 - 24.
- 169 - TALMAGE R.V., BELANGER L.F.
Parathyroïd homone and thyrocalcitonine (calcitonin) :
1 vol. Amsterdam, Excerpta medica Found 1968.

170 - VERBANCK M.

Fonctionnement du rein dans les états d'hypercalcémie.
Acta clin. Belg. 1965, 20, suppl. 130.

171 - TASHJIAN J.R. A.H., LEVINEL, MUNSON P.L.,

Immunochemical identification of Parathyroid hormone
in non parathyroid neoplasma associated with hypercal-
cemia.

J. Exp. Med. 1964, 119, 467.

172 - TASHJIAN J. A.H., MUNSON P.L.

Assay of human parathyroid hormone
Ann. Int. med. 1964, 60, 523.

173 - TALMAGE R., KRAINTZ F.W.

Progressive changes in renal phosphate and calcium ex-
cretion in rats following parathyroidectomy on parathy-
roidadministration.

Proc. Soc. exp. biol. 1954, 87, 263.

174 - VICALÉ L.T.

Diagnostic features of muscular syndrome resulting from
hyperparathyroidism, ostéomalaciawing to renal tubular
acidosis and perhaps to related disorders of calcium me-
tabolism.

Trans. Amer. neurol. Ass. 1949, 74, 143 - 147.

175 - VIGNON G., MEUNIER R., JEUNE M., PANSU D.

Etude étiologique de 50 hypercalcémies observées en
milieu rhumatologique.

Lyon med. 1971, 225, 11, 1065 - 1077

176 - WAIF S.O.

Parathyrotoxicosis : syndrome of acute hyperparathyroi-
dism.

Amer. J. med. SCI 218, 1949, 624 - 635.

177 - WALKER A.M., BOTT P.A., OLIVER J.

The collection and analysis of fluids from single nephrons of the mammalian kidney : Amer. J. Physiol. 1941, 134 - 580.

178 - WASERMAN R.H., TAYLOR A.N.

Vitamin D3 induced calcium binding protein in chick intestinal mucosa Sciences 1966, 152 - 791.

179 - WELLS H., LLOYD W.

Possible involvement of cyclic AMP in the action of thyrocalcitonine and parathyroid hormone.

1 vol. Amsterdam, excerpta.

Medica foundation 1968, p. 332 - 333.

180 - WENSEL R.H., RICH C., BROWN A.C., VOLWILER W

Absorption of calcium measured by intubation and Perfusion of the intact small intestine.

J. Clin. Invest. 1969, 48, 1768 - 1775.

181 - WRIGHT E.B., HACHI MURAS.

Effect of ionic environment on excitability and electrical properties of frog single nerve fiber.

J. neuro. Physiol. 1958, 21 - 24

182 - WESSON K.G., LAULER D.P.

Nephron resorptive site for calcium and magnesium in the dog.

Proc. Soc exp. Biol. N.Y. 1959, 201 - 235

183 - YENDTER, AND GAGNE R.J.A.

Critère diagnostique de 55 cas d'hyperparathyroïdie observés en 1955 à 1966.

Canada Med. ass. J. 1968, 98, N° 7, 332 - 336

